

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Anatomía Patológica



TESIS DOCTORAL

**Alteraciones cardiacas poducidas por la intoxicación
experimental con cimetidina**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR

Carlos Pérez Robledo

Madrid, 2015

TP
1983
030

Carlos Pérez Robledo



x-53-155333-6

ALTERACIONES CARDIACAS PRODUCIDAS POR LA INTOXICACION
EXPERIMENTAL CON CIMETIDINA

Departamento de Anatomía Patológica
Facultad de Medicina
Universidad Complutense de Madrid
1984



BIBLIOTECA

Colección Tesis Doctorales. Nº

30/84

© Carlos Pérez Robledo

Edita e imprime la Editorial de la Universidad
Complutense de Madrid. Servicio de Reprografía
Noviciado, 3 Madrid-8
Madrid, 1984

Xerox 9200 XB 480

Depósito Legal: M-3296-1984

Autor:- CARLOS PEREZ ROBLEDO

Título:- ALTERACIONES CARDIACAS PRODUCIDAS POR LA
INTOXICACION EXPERIMENTAL CON CIMETIDINA.

Directores.- Prof.Dra.Juliana Fariña Gonzalez, Prof. Agregado de Anatomía Patológica, y
Prof.Felipe Llanes Menendez, Profesor Adjunto de Anatomía Patológica.

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
Departamento de Anatomía Patológica
Facultad de Medicina
Año, 1982



HOSPITAL CLINICO DE SAN CARLOS
DE LA
FACULTAD DE MEDICINA
MADRID - 3

Dña. Juliana Fariña Gonzalez, Profesora Agregado de Anatomía Patológica y Felipe Llanes Menendez, Profesor Adjunto de Histología, Embriología General y Anatomía Patológica, de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense

CERTIFICAMOS:

Que D. Carlos Pérez Robledo ha realizado bajo nuestra dirección el trabajo experimental titulado " ALTERACIONES CARDIACAS PRODUCIDAS POR LA INTOXICACION EXPERIMENTAL CON CIMETIDINA", que reúne las condiciones necesarias para optar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía.

Madrid, 4 de Mayo de 1982

Prof.F.Llanes Menendez,

Profa.J.Fariña Gonzalez

I N D I C E

Págs.

- AGRADECIMIENTO.....	IV
I- <u>INTRODUCCION</u>	1
I-1.- JUSTIFICACION Y PLANTEAMIENTO DEL TRABAJO.....	2
I-2.- ESTUDIO FARMACODINAMICO DE LA CIMETIDINA.....	9
A) CONCEPTO.....	9
B) DESCUBRIMIENTO, ESTRUCTURA Y PROPIEDADES QUIMICAS.....	16
C) METABOLISMO.....	20
D) RECEPTORES HISTAMINERGICOS.....	24
E) MECANISMO DE ACCION Y APLICACIONES CLINICAS	32
F) ESTUDIO ESPECIAL DE LAS ACCIONES CARDIO- VASCULARES MEDIADAS POR LOS RECEPTORES HISTAMINERGICOS.....	42
G) TOXICIDAD.....	52
I-3.- MORFOLOGIA NORMAL DEL CORAZON DE LA RATA.....	58
I-4.- ELECTROCARDIOGRAMA NORMAL DE LA RATA.....	62
II- <u>MATERIAL Y METODOS</u>	67
II-1.- ANIMALES EMPLEADOS.....	68
II-2.- TECNICA DE INTOXICACION	69
II-3.- TECNICA DE REGISTRO ELECTROCARDIOGRAFICO....	70
A) APARATO DE REGISTO.....	70
B) METODO DE REGISTRO.....	71

Pág.

II-4.- METODOLOGIA DEL ESTUDIO MORFOLOGICO: TECNICA AUTOPSICA, MICROSCOPIA OPTICA Y MICROSCOPIA ELECTRONICA.....	73
III- <u>RESULTADOS</u>	79
III-1.- ALTERACIONES ELECTROCARDIOGRAFICAS.....	80
III-2.- HALLAZGOS MACROSCOPICOS.....	84
III-3.- ALTERACIONES OBSERVADAS MEDIANTE MICROSCO- PIA OPTICA.....	86
III-4.- ALTERACIONES OBSERVADAS MEDIANTE MICROSCO- PIA ELECTRONICA.....	89
IV- <u>DISCUSION</u>	91
IV-1.- INTERPRETACION DE LAS MODIFICACIONES ELECTRO- CARDIOGRAFICAS.....	92
IV-2.- INTERPRETACION DE LAS LESIONES MORFOLOGICAS	107
A) MACROSCOPICAS	
B) MICROSCOPIA OPTICA	
C) MICROSCOPIA ELECTRONICA	
IV-3.- CORRELACION DE LAS MODIFICACIONES ELECTRO- CARDIOGRAFICAS CON LAS LESIONES MORFOLOGI- CAS.....	112
IV-4.- IMPLICACIONES CLINICO-TERAPEUTICAS DE LA TOXICIDAD DE LA CIMETIDINA.....	116
V.- <u>CONCLUSIONES</u>	121
VI- <u>BIBLIOGRAFIA</u>	124

AGRADECIMIENTO

- V -

Por toda la ayuda y orientación prestada para la realización de este trabajo, expreso mi profundo agradecimiento a los Profesores Doctores, A. Bullón Ramirez, J. Fariña Gonzalez, F. Llanes Menendez y V. Furió Bacete.

Asimismo, expreso mi reconocimiento al personal de los laboratorios General y de Microscopía Electrónica del Departamento de Anatomía Patológica del Hospital Clínico de San Carlos.

Igualmente a la Srta. Maria Antonia Esteban por su meticulosa labor en la transcripción de este trabajo.

Asimismo, a mi esposa que ha influido decisivamente en la realización del trabajo.

»

1

I- INTRODUCCION

I.- 1° JUSTIFICACION Y PLANTEAMIENTO

La cimetidina es un antagonista específico y competitivo de los receptores H-2 de la histamina; pertenece al grupo de los fármacos que se han aislado sintetizando numerosos compuestos químicos derivados de la histamina; fue aislada por Brimblecombe y cols. en 1975 (36) a partir de la metiamida en la cual sustituyen el radical tiourea por una cianoguanidina; su mayor interés estriba en que ejerce acción sobre los efectos que la histamina desencadena sobre la secreción gástrica, efectos que no eran bloqueados por los conocidos antihistamínicos clásicos, encontrandonos con que la administración de cimetidina conduce a una disminución de la secreción ácida basal (63), nocturna (122) y postestímulo (206).

Se abrió una nueva y eficaz vía para luchar contra la hiperacidez (189), empleándose en el tratamiento del úlcus gastroduodenal (12, 62, 28, 75), en el síndrome de Zollinger-Ellison (29, 218), en la esofagitis aguda erosiva (93), en los enfermos con úlcera duodenal asociada a pancreatitis crónica (91) para aumentar la resistencia de la mucosa gástrica a las agresiones ulcerógenas de todo tipo (167, 161), desde lesiones más o menos locales de la mucosa gástrica (irritativas, sépticas, vasculares), hasta las acciones de tipo centrógeno tan frecuentes en las interpretaciones actuales de la génesis de los cuadros ulcerosos gastroduodenales (87), en las hemorragias gastrointestinales de los enfermos ulcerosos (157), también

para prevenir en los cuadros de insuficiencia hepática fulminante las frecuentes hemorragias gastrointestinales que le suelen acompañar (159-160), entrando su uso por lo tanto a nivel de las Unidades de Vigilancia Intensiva, empleándose también en los enfermos shockados, quemados, comatosos, cirróticos, urémicos, con enfermedades infecciosas graves como el tétanos (157).

Como se observa se le está dando un amplio uso terapéutico y puede llegar a sustituir las indicaciones quirúrgicas de algunos síndromes gastrointestinales (157). También se ha visto que presenta un amplio margen de seguridad cuando se emplea a la dosis terapéutica recomendada (44-158).

Pero pese a esta amplia aceptación y a que las primeras impresiones tanto experimentales como clínicas, hablan en favor de la inocuidad de esta droga, se han realizado pruebas toxicológicas en animales, viéndose que sólo con dosis muy grandes pueden aparecer perturbaciones; en las ratas son necesarios 504 mgrs/kgr./día y con tratamientos prolongados, y que a las dosis que se pueden considerar terapéuticas la función renal no se altera (filtración de creatinina e inulina) (38, 51) y que no hay peligro de acumulación, pero sin embargo pese a todo esto, debemos pasar revista a los diversos efectos secundarios que se le han atribuido y que en la mayoría de los casos pueden calificarse de ligeros y sin repercusión general grave o seria y que desaparecen rápidamente al interrumpir la administración del fármaco (70).

Vemos que se han descrito casos de alteraciones de tipo endocrino como la galactorrea y la ginecomastia (59-94), de tipo neurológico como vértigos, cefaleas, confusión mental, de tipo digestivo, que son los más frecuentes, como vómitos, náuseas, diarreas, citándose también gastritis, duodenitis hemorrágicas, mala absorción del hierro, ileo paralítico, dolor o calambres gástricos, estreñimiento, de tipo alérgico como eczemas, urticarias, exantemas, algunos de tipo inmunológico como rechazos de trasplantes renales y un incremento en el retraso de la hipersensibilidad celular, también algunos casos de nefritis intersticiales y otros de potenciación de los anticoagulantes orales (95, 68).

Un mayor significado han tenido algunos efectos tóxicos de tipo cardiovascular, entre otros el caso reseñado por F. Bournérias en 1978 (30) que se trataba de una enferma de poliquistosis renal, en uremia y sometida a diálisis, que desarrolló una úlcera duodenal, por lo que fue sometida a tratamiento con Cimetidina a la dosis de 800 mgrs. diarios, a raíz de lo cual desarrolló una bradicardia de 45 a 60 pulsaciones por minuto, junto con alteraciones isquémicas en el electrocardiograma y extrasístoles ventriculares multifocales a menudo agrupados en salvas, finalmente le acaeció una fibrilación ventricular que fue irreversible y ocasionó la muerte de la enferma. En la discusión del caso se mencionó un efecto acumulativo con sobredosis de la cimetidina y graves

alteraciones del potasio sérico.

B. Stimmesse en 1978 (223) cita un paciente de 71 años en anuria e insuficiencia respiratoria que desarrolló una hemorragia digestiva siendo sometido a tratamiento con cimetidina por vía intravenosa a la dosis de 800 mgrs. diarios, pasando su frecuencia cardiaca de 90 a 45 latidos por minuto, sin que aparecieran otras alteraciones electrocardiográficas. La bradicardia desapareció al someter al paciente a hemodiálisis y disminuir simultáneamente la dosificación con cimetidina.

P. Reding en 1977 (199) cita el caso de un paciente de 49 años con hemorragia digestiva, tratado con 1 gr. diario de cimetidina por vía oral, que a los 10 días del tratamiento desarrolló una bradicardia de 50 pulsaciones por minuto, encontrándose en el electrocardiograma una disociación aurículo-ventricular con un ritmo idioventricular, desapareciendo completamente el cuadro varias semanas después de suspendida la terapia con cimetidina.

D. Jefferys en 1978 (127) refiere el caso de un paciente con ulcus gástrico de 39 años de edad, que recibió cimetidina a dosis de 1 gr. diario, que desarrolló una bradicardia de 48 pulsaciones por minuto y que al suspender la droga recuperó su frecuencia inicial de 76 pulsaciones por minuto, y también refiere otro enfermo similar que presentaba melenas y

fue tratado con cimetidina por vía intravenosa a la dosis de 200 mgrs. observándose la producción de una bradicardia de 42 pulsaciones por minuto.

W.A. Mahon y M. Kolton en 1978 (166), citan la aparición de crisis hipotensivas en varios enfermos tratados con cimetidina administrada en forma de bolo intravenoso, en los cuales se producían bruscas caídas tensionales.

En todos estos enfermos reseñados en la literatura mundial, en los que se han encontrado alteraciones cardiovasculares en los enfermos sometidos a tratamientos diversos a los que se les añadió cimetidina por sufrir trastornos digestivos o hemorragias gastrointestinales, se ha encontrado una relación causa-efecto entre la cimetidina y las alteraciones cardiovasculares; en unos casos se piensa que la cimetidina alcanza un efecto acumulativo como por ejemplo, en los enfermos que padecían insuficiencia renal, en los que además se vio que cedieron los trastornos cardiovasculares al suspender la droga y someter al enfermo a hemodiálisis, en otros casos se piensa que la dosificación fuera inadecuada para la vía y forma de administración escogida, como en los casos en que se usó la vía intravenosa en forma de bolo.

Pero también es verdad, que aparte de la cimetidina debemos de valorar asimismo la simultánea actuación de otros agentes terapéuticos medicamentosos y la presencia de diversos

mecanismos patogénicos como pueden ser los trastornos hidro-electrolíticos, sobre todo las alteraciones de potasio, la insuficiencia renal, el shock, la hipovolemia, las situaciones estresantes en que se encontraban algunos pacientes en las Unidades de Vigilancia Intensiva, ya que resultaría cómodo atribuir a la cimetidina la responsabilidad de dichas acciones tóxicas olvidando la existencia de estos otros factores a los que igualmente podríamos hacer responsables de tales efectos cardiovasculares. Y aunque nuestras sospechas pueden tener un fundamento clínico y nos inclinemos a admitir la capacidad tóxica potencial de la cimetidina para producir acciones cardiovasculares indeseables, es evidente que hasta el momento no existe una explicación de tales posibles acciones ni en la clínica humana ni en el campo experimental y también es cierto que para comprender el papel que pueda tener la cimetidina sobre la toxicidad cardiovascular, no podemos partir del estudio de una serie de casos clínicos en los que se presentan un conjunto de parámetros variables, entre ellos la cimetidina, y sin saber como ni por qué, en situaciones imprevistas e imprevisibles se producen una serie de alteraciones que siguen una evolución variable, cediendo a veces y conduciendo a complicaciones fatales otras.

Es evidente que no sabemos el grado de participación que tiene la cimetidina en todas estas acciones cardiovasculares y que no sabemos si en otros casos similares con dosis se-

mejantes obtendremos los mismos efectos.

Por todo esto decidimos abordar el estudio de la posible acción tóxica de la cimetidina sobre el aparato cardiovascular desde el punto de vista experimental, intoxicando a los animales elegidos, en nuestro caso la rata, con cimetidina y estudiando las alteraciones cardiovasculares mediante el registro electrocardiográfico periódico, el estudio macroscópico de las piezas de autopsias así como el microscópico óptico y electrónico, que nos permita hallar una correlación anatómico-estructural con las alteraciones cardiovasculares si es que se producen y que nos lleve a una mejor comprensión de las acciones cardiovasculares atribuidas a la cimetidina en la clínica humana.

I - 2° ESTUDIO BIOQUIMICO DE LA CIMETIDINA

A) CONCEPTO

La Cimetidina es un antagonista de los receptores H-2 de la histamina, es un potente inhibidor de la secreción basal del ácido clorhídrico y de la secreción gástrica nocturna (122-155) y de la producida por estímulo máximo por histamina y pentagastrina (80) y la producida por la misma insulina (55) y la ingesta de comida rica en proteínas (190).

Antes de profundizar en el estudio de la Cimetidina, para su mejor comprensión, vamos a recordar brevemente la fisiopatología de la Histamina. Se considera a la Histamina como el principal mediador de las reacciones anafilácticas y parece haber una buena correlación entre la cantidad de histamina liberada y la gravedad de la reacción anafiláctica (58, 169). La histamina proviene de la decarboxilación de la histidina por medio del enzima histidina-decarboxilasa, la histamina contenida en el organismo proviene casi exclusivamente de esta síntesis endógena, la absorción de histamina intestinal de origen bacteriano tiene una menor importancia. La mayor parte del stock de histamina se encuentra en los mastocitos ligada a una matriz polipeptídica que fija igualmente a la heparina, los mastocitos son células redondas de 15 a 20 micras de diámetro, presentes en el tejido conjuntivo, en la piel, mesenterio, bronquios, que contie-

nen numerosas granulaciones citoplasmáticas metacromáticas, compuestas por un esqueleto polipeptídico (60%) que fija la heparina (30%) y la histamina (10%); bajo la influencia de diversas excitaciones los mastocitos liberan sus gránulos y la histamina es liberada en el tejido adyacente pudiendo ser dosificada por métodos químicos o biológicos, se puede así medir la acción de diferentes excitaciones o la acción de medicamentos inhibidores. La degranulación de los mastocitos es un fenómeno activo, bien diferente de una simple eclosión, los gránulos son expulsados por los poros de la membrana como se ve en la microscopía electrónica, esta expulsión pone en juego microestructuras celulares, como los microfilamentos y los microtúbulos, la histamina no sale de los gránulos hasta después de la destrucción de estos por un fenómeno de intercambio iónico con el Na. También el enzima histidin-decarboxilasa se encuentra en ciertos órganos, tales como la mucosa gástrica. Los basófilos de la sangre periférica también contienen histamina y presentan las mismas propiedades que los mastocitos.

La histamina es excretada por la orina después de la degradación enzimática (histaminasa) o metilación.

La histamina ejerce efectos espectaculares sobre el organismo, y administrada por inyección intravenosa desencadena un shock, con cefaleas (82, 211), caída tensional (53,61) eritemas, trastornos digestivos (57,165), disnea asmátiforme (184).

La liberación de la histamina en el organismo (144) tiene lugar de diferentes formas:

a) Liberación específica anafiláctica:

Es la más importante en patología. Los mastocitos poseen receptores de membranas capaces de fijar el fragmento Fc de las inmunoglobulinas responsables de las reacciones anafilácticas o atopia. La adición de antígeno (alergeno) entraña la unión de moléculas anticuerpo (anticuerpos reagínicos, IgE) entre ellas por sus fragmentos Fab, y el puente así producido constituye el estímulo de la membrana que determina la degranulación de los mastocitos y basófilos (172), actúa el sistema IgE-basófilo-mastocito y se pone en marcha una cadena de procesos que conducen a la activación o liberación de una serie de enzimas proteolíticas de origen plasmático o celular, así como a la activación del complemento y a la liberación de agentes farmacológicamente activos. Ya sabemos que existen diversos mediadores químicos de la reacción anafiláctica (220) entre los que destacamos:

1) La sustancia SRSA (Slow Reacting Substance of Anaphylaxis) considerada como el segundo mediador de la anafilaxia, sustancia ácida que no es ni una proteína ni un ácido graso, de p.m. aproximadamente de 400, que contiene azufre en su molécula y es inactivada por el enzima arilsulfatasa; no se encuentra en los mastocitos en el momento de la liberación de la histamina, se pone en marcha su síntesis al producirse la reacción Ag-

Ac, en la superficie del mastocito, por ello aparece después de la histamina pero también se mantiene más tiempo.

2) El factor quimiotáctico de los eosinófilos (E C F A) liberado también por los mastocitos, es responsable de la afluencia de polinucleares neutrófilos al lugar del conflicto Ag-Ac anafiláctico.

3) La serotonina (5-hydroxytryptamina); su papel es considerado actualmente como secundario.

4) La heparina: su liberación es responsable de la hipocoagulabilidad observada después del shock anafiláctico en el perro.

5) La anafilotoxina: aparece en el suero después de la acción de diferentes sustancias tales como complejos Ag-Ac , gammaglobulinas agregadas, y también sustancias no específicas tales como la gelatina, esta ausencia de especificidad en oposición con la especificidad de los fenómenos anafilácticos ha hecho dudar de su existencia misma. Se considera la anafilotoxina como constituida de fragmentos biológicamente activos provenientes de la activación del complemento que libera el C3a y C5a que constituyen la anafilotoxina, que actúa directamente sobre el mastocito provocando su degranulación

6) Las prostaglandinas: son susceptibles de ser liberadas secundariamente en los tejidos asiento de reacciones de

hipersensibilidad, pueden ayudar a prolongar los fenómenos patológicos, sin embargo su acción es compleja, es así que las prostaglandinas PGE son broncodilatadoras mientras que las PGF son broncoconstrictoras.

Tanto la histamina como la mayor parte de los mediadores químicos de la anafilaxia, se encuentran en los mastocitos que como hemos dicho pueden fijar los anticuerpos séricos y reaccionar liberando estos mediadores después de la unión de los antígenos específicos con las inmunoglobulinas fijadas sobre su superficie (21).

b) Liberación no específica:

Realizada por numerosas sustancias de naturaleza muy diversa. Se sabe que los enzimas, los venenos y los tóxicos, son agentes liberadores de histamina (58) y también se ha llegado a conocer las sustancias liberadoras primarias de la histamina (144), variedad de sustancias químicas heterogéneas:

1) De tipo sintético: como el compuesto L. 1935 y el compuesto 48/80, histamino liberador de referencia, utilizado en experimentación (181).

2) Sustancias medicamentosas: como las polimixinas B y E, alcaloides, enzimas proteolíticos, dextranos macromoleculares y ovomucoides (113).

3) Mediadores químicos: anafilotoxina: es otro mecanismo de activación de los basófilos y mastocitos al margen del sistema Ig-E dependiente (19).

Todas estas sustancias tienen una acción directa sobre los mastocitos y se observa que muchos de los síntomas inducidos por ellas imitan notablemente las reacciones de tipo alérgico en los animales y en los seres humanos. En los perros (109) los liberadores de histamina producen el clásico cuadro de shock anafiláctico, es decir, colapso coincidiendo con ingurgitación hepática e hipoagulabilidad de la sangre, en la rata (39) una peculiar reacción cutánea con eritema generalizado y edema de las extremidades, seguido de hipotensión, hemoconcentración y cianosis, en el hombre (113) la inyección intravenosa de liberadores de histamina producen el siguiente dramático cuadro clínico: eritema generalizado, prurito, urticaria, congestión de las mucosas, taquicardia, descenso de la presión sanguínea, hipersecreción gástrica y se encontró que los síntomas producidos por estos liberadores de la histamina coincidían con una elevación del nivel plasmático de la histamina y con lesión de los mastocitos (169).

Se conoce desde 1937, por estudios realizados por Bovet y Staub (31), que existen una serie de sustancias que tienen una acción antagonista de los principales efectos de la histamina sobre el sistema cardiovascular y sobre la fibra muscular lisa, principalmente bronquios e íleon, pero que no ejercen

acción sobre el efecto de la histamina de estimulación de la secreción del ácido gástrico, sustancias que se les ha venido conociendo con el nombre de antihistamínicos clásicos (67) y se ha visto que confieren protección contra las reacciones anafilácticas, demostrado en diversos estudios experimentales; así Halpern en 1942 (109) ha publicado la protección del shock anafiláctico en el perro, confirmado después por Wells y cols. en 1946 (238,239) en los ratones pretratados con vacuna hemophilus pertusis que los hace exquisitamente sensibles a la histamina y a la anafilaxia, los antihistamínicos se muestran efectivos (112); discutible es sin embargo su efectividad protectora en el conejo, ya que se han publicado resultados contradictorios (169). También se ha visto que son efectivos en el alivio o prevención de los síntomas de las enfermedades alérgicas típicas tales como la fiebre del heno, la urticaria y las reacciones anafilácticas (11).

Los efectos farmacológicos generales de estos antihistamínicos son poco notables (33), cuando se administran en dosis no tóxicas los animales no presentan ningún efecto nocivo particular que pueda ser interpretado como resultado de una posible neutralización de la histamina fisiológicamente activa. Las dosis subletales provocan en casi todas las especies, incluyendo el hombre (para éste la dosis tóxica es de 50-100 mgr/kg. con la mepiramine) provocan como decimos, estímulos centrales (alucinaciones, hipersensibilidad, temblor, convulsiones), el

ritmo respiratorio aumenta y la muerte se produce por paroquismo cardíaco a la una o dos horas de la absorción de la droga.

Debemos hacer hincapié en que estos antihistamínicos no ejercen acción sobre la secreción gástrica, ya que la observación de este hecho fue la que llevó a Ash y Schild en 1966 (10) a sugerir que las actividades farmacológicas de la histamina están mediadas por más de un tipo de receptores y propusieron el nombre de H-1 para los receptores bloqueados por los antihistamínicos clásicos; posteriormente Black y cols. (23) en 1972, dan la prueba de la existencia de receptores no H-1, llamados H-2; en efecto, sintetizando numerosos compuestos químicos derivados de la histamina encuentran agonistas y antagonistas específicos de cada tipo de receptores, la burimamida y más tarde la metiamida y la cimetidina son caracterizados como antagonistas específicos y competitivos de los receptores H-2 y se vió que ejercían su acción antagonista sobre los efectos que la histamina desarrolla sobre la secreción gástrica, sobre el músculo uterino de la rata y sobre la frecuencia cardíaca (14, 164, 23).

B) DESCUBRIMIENTO, ESTRUCTURA Y PROPIEDADES QUÍMICAS

Como hemos visto, se conocen dos tipos de antihistamínicos, los anti H-1 y los anti H-2, cuya estructura química es muy diferente (37, 214).

1) Los anti H-1:

En 1937 Bovet y Staub (31) descubrieron que algunos derivados de la etanolamina y etilenodiamina, eran capaces de producir una acción antagónica sobre los efectos de la histamina a nivel de los músculos lisos y de proteger a los cobayas contra el shock anafiláctico, obtuvieron el compuesto 929 F (Timoxietildietilamina) y el 1.571 (NN dietil-N' fenil N'etil etilendiamina), pero se vió que eran de baja actividad y que producían efectos tóxicos en el hombre, lo que impidió su utilización en la clínica.

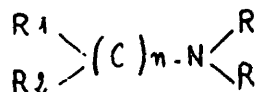
Fue en 1942 cuando Halpern (109) descubrió las poderosas propiedades antihistamínicas y antianafilácticas de otros derivados del etileno, la NN-dimetil N'benzil N'fenil etileno-diamina, que fue comercializado con el nombre de antergán, el primero usado con éxito en la terapéutica humana, su descubrimiento fue el eje del desarrollo y progreso de los antihistamínicos.

Después en 1946 Halpern (110,111,112) descubrió también las notables propiedades farmacológicas de los derivados de la fenotiazina, que proporcionaron algunos de los más potentes antihistamínicos: la Promaxine y la Prometazine; desde entonces se han sintetizado miles de compuestos para aplicaciones clínicas.

Los podemos dividir en 6 grupos, según su estructura química (67) :

- 1) Derivados de la alquileo-diamina-
- 2) Eteres amino-alcohólicos.
- 3) Alquilaminas y haloalquilaminas.
- 4) Derivados de la Fenotiazina.
- 5) Aminoacetonas y alquilesteres.
- 6) Varios.

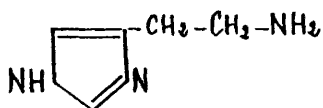
Con pocas excepciones poseen en común el siguiente esqueleto atómico.



Con algunas excepciones la actividad aumenta a medida que la cadena de carbono (C) disminuye.

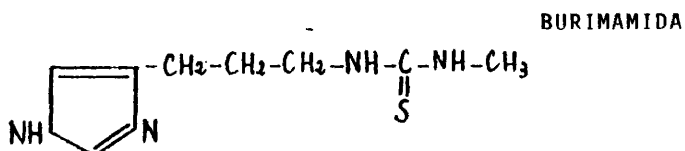
2) Los anti H-2:

Que son derivados sintéticos de la histamina, y las modificaciones se realizan sobre la cadena lateral y sobre la metilación del anillo imidazol (92).



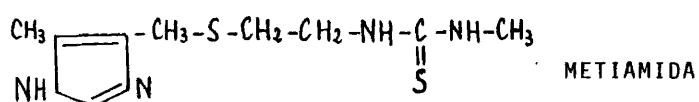
HISTAMINA

El primer cuerpo obtenido fue en 1972 por Black y cols. (23), que obtuvieron la Burimamida que es una metil-imidazol-butil-urea.



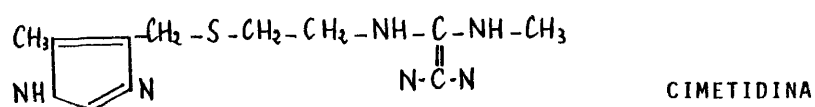
BURIMAMIDA

Tiene la propiedad de antagonizar intensamente la secreción gástrica estimulada por la acción de la pentagastrina o por la histamina (37), y su acción es superior a la de la atropina sin sus efectos secundarios, pero que presentaba el inconveniente de su actividad, sólo por vía endovenosa, por lo cual continuaron investigando y obtuvieron la Metiamida en 1973 (22), que se absorbe rápidamente por vía oral, disminuyendo intensamente la secreción ácida nocturna (42,104,235), es una metilimidazol-metil-tio-urea (37).



Pero posiblemente el grupo tio-urea de estos cuerpos, lleva consigo la posibilidad de producir en algunos enfermos sometidos a esta terapéutica durante un cierto tiempo, complicaciones de tipo agranulocitosis (46).

Fue entonces cuando Brimblecombe y cols. en 1975 (35), en Gran Bretaña, obtuvieron la Cimetidina, en cuya constitución química la tio-urea de la metiamida, fue sustituida por una ciano-guanidina, es una N'-ciano-N-Metil-N'-2,5 metil-1 H-imidazol 4-il metil tio etil guanidina.



Fórmula molecular: C 10-H 16- N 6-S.

Es un polvo color blanco o blanquecino, inodoro o casi inodoro, de sabor ligeramente amargo, por análisis cromatográfico se obtiene un patrón químicamente purísimo, es estable a temperatura inferior a los 50° C, y también en medio ácido, su solubilidad es 11'4 g/l (0'045 M) en agua a 37° C, la solubilidad aumenta por neutralización con ácido clorhídrico diluido (36).

En noviembre de 1976, se comercializó en Gran Bretaña y en 1977 en Francia, y después en otros países europeos y americanos.

C) METABOLISMO

La cimetidina puede ser administrada por vía intravenosa o por vía oral. A fin de fijar el momento más adecuado para su administración oral (217) se realizó un estudio en individuos sanos a los que se les administró una dosis única de 300 mgrs por vía oral 20 min. antes, durante, y dos horas después de una comida standar experimental, encontrándose que la concentración sanguínea de 0'5 microgramos/ml, que es necesaria para producir el 50% de inhibición de la secreción de ácido gástrico (DE 50), se mantiene durante 245 minutos cuando se administra con la comida, siendo este tiempo por lo menos 20 minutos más prolongado que con los otros dos regímenes.

Se vio que se absorbe bien a nivel del intestino delgado,

la absorción es inicialmente más rápida en el ileon, aunque en el duodeno también hay una velocidad de absorción alta, en el yeyuno es menos rápida y potencialmente menos completa que en las otras dos regiones del intestino delgado. La absorción en el intestino grueso es relativamente lenta. También se han realizado estudios para determinar si la absorción puede verse alterada por la administración simultánea de varios medicamentos, encontrándose que no interfieren ni la absorción ni la excreción de la droga la utilización conjunta de antiácidos, analgésicos, antihistamínicos, anticolinérgicos .

Según conclusiones de Pounder y cols. en 1976 (192), cuando se emplea la vía oral el esquema terapéutico utilizado debe ser el siguiente: como dosis mínima de tratamiento 800 mgrs/día repartidos en dosis de 200 mgrs. tres veces al día con las principales comidas y 400 mgrs. al acostarse, y la dosis mínima de mantenimiento debe de ser de 200 mgrs. al acostarse.

También se puede administrar por vía endovenosa, a través de una infusión gota a gota, administrando los 200 mgrs. en un periodo no menor a dos horas, repitiéndose a intervalos de 4 ó 6 horas. Si la infusión intravenosa es continua, la velocidad de infusión no debe de sobrepasar la de 100 mgrs/hora durante 24 horas.

También se puede administrar por vía intramuscular profunda. ”

Se hicieron estudios de los niveles plasmáticos alcanzados por la Cimetidina después de la administración oral de 250 mgrs. o la inyección intravenosa de 100 mgrs.; los niveles después de la inyección intravenosa ascienden más altos que después de la administración oral, pero también disminuyen más rápidamente al principio, para hacerlo después a un ritmo comparable al observado durante 3 a 6 horas después de la dosis oral (173).

Después de su absorción, la Cimetidina se reparte en dos compartimentos entre los cuales se establece rápidamente un equilibrio; el primero está constituido por el sector vascular y el segundo por el conjunto de compartimentos extravasculares del organismo, el estómago entra dentro de este segundo grupo, y se estudió también el mecanismo de transporte de la Cimetidina, viendo el grado de unión proteica, utilizando Cimetidina marcada con C-14 con sangre de ratas, perros y humanos, y se vió algo más de medicamento libre en la sangre humana que en las otras dos especies de animales estudiados, siendo en el hombre la unión con las proteínas plasmáticas de un 23%, con los elementos celulares de un 28% y el porcentaje libre en el plasma de un 49%; en la rata y en el perro el porcentaje libre en el plasma es de un 39% (38).

Se ha visto que la biodisponibilidad de una dosis de Cimetidina dada por vía oral, es del 70% y la cantidad plasmática encontrada después de 3 horas de su administración es proporcio-

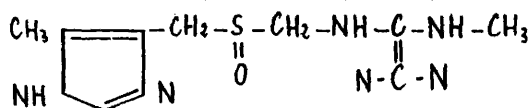
nal a la dosis administrada, y que la vida media de la Cimetidina en la sangre es de dos horas en un sujeto con una función renal normal (173).

La concentración terapéutica eficaz en el suero está comprendida entre 0'5 microgramos/ml (2 micromoles/ml) y 1'2 microgramos/ml (5 micromoles/ml) (244).

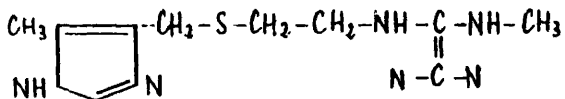
La difusión tisular de la Cimetidina y sus metabolitos se estudió en ratas mediante la técnica de autorradiografía, después de la administración de Cimetidina marcada con C-14 y se vió que difunde rápidamente en varios tejidos, glándulas salivares, pituitaria, médula ósea, hígado, riñón, eliminandose en breve tiempo de todos ellos, aunque en hígado, riñón y capsulas suprarrenales la eliminación es más lenta (70). Su distribución se realiza por casi todo el organismo con la importante excepción del sistema nervioso central. También se vió que atraviesa la barrera placentaria pasando al feto, pero al interrumpir la administración, la concentración del medicamento en el feto disminuye rapidamente. Igualmente se vió que es secretada en la leche de las ratas lactantes y también al suspender la administración, la concentración del fármaco en la leche disminuye rápidamente (70).

Estudios realizados por Burland y cols. en 1975 (45) demostraron que la eliminación de la droga después de la inyección intravenosa ó la administración oral, es esencialmente

urinaria, eliminandose como tal Cimetidina y una pequeña parte como catabolitos de la Cimetidina, los cuales son un derivado sulfóxido que es su principal metabolito:



y un derivado 5 Hidroximetilado:



Se elimina en un 60% en el plazo de las dos primeras horas y después de 24 horas, se ha eliminado más de un 80%. Otra cantidad, un 10%, es eliminada por las heces después de su concentración en la bilis; esta forma de eliminación alcanza interés en los casos de insuficiencia renal.

Debemos señalar que la droga no ejerce influencia sobre los resultados de las pruebas analíticas o funcionales a las que se pueda someter al paciente y que su eliminación por la orina o las heces no produce en las mismas coloración alguna.

D) RECEPTORES HISTAMINERGICOS

Para que una zona celular pueda ser considerada como receptor, se requiere que interaccione con una sustancia (hormona, fármaco), y que se produzca un efecto característico (8).

La sustancia que se une a la zona celular diferenciada

se conoce con la denominación de "agonista", su interacción es compleja y depende de dos propiedades inherentes a su constitución físico-química:

a) Facultad de ocupar el receptor, que se denomina afinidad.

b) Facultad de activar el receptor que se denomina actividad intrínseca.

En contrapartida, los "antagonistas" poseen afinidad por el receptor pero carecen de actividad intrínseca, por ello su efecto es la pérdida del efecto del agonista.

Los antagonistas pueden ser competitivos y no competitivos, los primeros compiten con los agonistas por los mismos receptores, los segundos reaccionan también con receptores de contenido no específico (Metactoides).

Entre los agonistas suelen existir analogías estructurales, entre los antagonistas no es obligado.

De la unión del receptor con el agonista pueden derivarse diversos fenómenos (209):

a) Un cambio en la permeabilidad de la membrana a diversos iones.

b) Una activación de un sistema enzimático particular.

c) Una inhibición de un efecto inducido por otras sustancias endógenas.

Para ser considerado como receptor, el lugar celular donde estos fenómenos se producen deben cumplir una serie de requisitos que podríamos resumir en las siguientes propiedades:

a) Saturabilidad, es decir, capacidad infinita en la unión con su agonista.

b) Afinidad por el agonista.

c) Especificidad de respuesta de las células frente al agonista específico.

d) Reversibilidad o capacidad de volver a la situación de partida.

e) Correlación entre el complejo "receptor-agonista" y la respuesta biológica.

Aunque no existe un modelo de receptor que cumpla plena y satisfactoriamente todos los requisitos enumerados, podemos aceptar que un receptor es una macromolécula protéica o lipoprotéica que tiene por función reconocer de manera específica la molécula efectora con la que se corresponde para establecer con ella una unión que active a su vez un determinado sistema biológico.

Se han seguido diversas técnicas para la catalogación e identificación de los receptores (7):

a) Fármacológicas clásicas (Bioensayos):

1- Modulación de acontecimientos fisiológicos por agonistas.

2) Uso de antagonistas estereoselectivos.

b) Técnicas de unión del receptor (técnicas de "Binding"), por medio de ligandos marcados radioactivamente.

c) Técnicas de Radioinmunoensayo (RIA).

El número de receptores en los tejidos no es constante, la cantidad de zonas receptoras cambia frecuentemente, entre los factores capaces de modificar el número o la situación funcional de los receptores figuran: la especie, territorio orgánico, alteraciones de la conformación estructural, autorregulación del número, heterorregulación del número, interconversión receptorial, la edad (71).

Existen una gran pluralidad de receptores y para su clasificación se han seguido diversos criterios (209):

1) Clasificación genérica funcional de receptores:

a) Activos: cuyas características básicas son: reconocer el agonista, transmitir la información, respuesta biológica típica y antagonismo competitivo, como por ejemplo tenemos el receptor acetil-colínico, el receptor adrenérgico y el receptor histamínico clásico.

b) Metactoides: que tienen un antagonismo no competitivo y presentan acción farmacológica adicional, vienen a ser un receptor en parte indiferente y en parte activo. Gracias a su presencia se explica que muchos histaminérgicos pertenecientes a diferentes familias de antagonistas competitivos y con

estructuras distintas tengan una acción espasmolítica adicional (235).

c) Facilitadores ó moduladores: cuyas características básicas son: modular las respuestas biológicas a estímulos, controles de autorregulación funcional, interacción de agonistas competitivos. La hipótesis de la secreción de ácido gástrico por parte de la célula oxíntica, formulada a través de una interacción trireceptorial por Grossman (1973) (104) reconoce una actividad "facilitadora" al menos del receptor muscarínico sobre los otros dos: histamínico H-2 y gastrínico.

d) Silentes: zonas "binding" que no son capaces de iniciar las respuestas.

e) De reserva: receptores que permanecen desocupados aun cuando se produce una respuesta máxima ante un agonista total, el número de receptores de reserva de un determinado tejido no es fijo, sino que cambia en diferentes condiciones como por ejemplo, modificaciones iónicas, concentración de calcio, etc. Es pues un concepto funcional y dinámico.

f) De alta, media y baja afinidad: receptores que tienen una capacidad específica diversa para unirse "binding" a agonistas o antagonistas específicos selectivos.

2) Clasificación de receptores en la que se contempla primordialmente su función individual en: Adrenérgicos. Colinérgicos,

Dopaminérgicos, Opiáceos, Gastrínicos, Serotoninérgicos, Benzodiazepínicos, Gabaminérgicos, Irritantes (pulmón), Hormonales, Adenosínicos, Histaminérgicos.

Dentro de los receptores histaminérgicos se conocen dos grupos:

1) Los receptores H-1:

Fue en 1966 cuando Ash y Schild (10) propusieron el nombre de H-1 para los receptores bloqueados por los antihistamínicos clásicos, que corresponden a la mayor parte de los efectos clásicos de la histamina, pero que no tenían acción sobre la secreción gástrica. Esta observación les llevó a sugerir que las actividades farmacológicas de la histamina están mediadas por más de un tipo de receptores y propusieron el nombre de H-1 para estos receptores bloqueados por los antihistamínicos clásicos, cuya excitación desencadena:

a) Efectos vasculares con predominio de vasodilatación capilar (47-196) y aumento de la permeabilidad capilar (20-114), el efecto a nivel de los diferentes territorios vasculares es variable, pero la suma de los efectos vasculares conduce a una hipotensión de la circulación general (81). Los estudios clásicos de Dale y Laidlaw (1910) (66) han demostrado ya la complejidad de la acción de la histamina sobre las diversas secciones del lecho vascular, que pueden diferir ampliamente en las diversas especies animales (229-231); los antihistamínicos

clásicos antagonizan las acciones de la histamina sobre el sistema cardiovascular de una manera desigual e irregular (147-150-237).

b) Una constricción de la fibra muscular lisa a nivel de los bronquios (bronco-constricción después de aerosoles de histamina) y del ileon (método biológico de medida de Grunggenheim y Loeffler) (124).

Se conocen diversas sustancias agonistas de estos receptores como son entre otras la 2 metylhistamina, descubierta por Black en 1972 (23), la 2 (2-amino-ethyl) piridina y la 2 (2-amino-ethyl) tiazol descubiertas por Durant en 1975 (73).

2) Los receptores H-2:

Cuya primera hipótesis sobre su existencia fue debida a Folkow y cols. en 1948 (85), al observar los efectos vasculares de pequeñas dosis de histamina que eran abolidas por los antihistamínicos clásicos, pero que mayores dosis eran refractarias aun a mayores dosis tolerables de dichos antihistamínicos, por lo que concluyeron diciendo que las respuestas a las pequeñas dosis de la histamina eran debidas a la actuación de un tipo de receptores pero que las dosis mayores producen el mismo efecto actuando sobre otros receptores de diferentes características.

Posteriormente Black y cols. en 1972 (23) dan la prueba de la existencia de receptores no H-1, llamados H-2, en efecto

sintetizando numerosos compuestos químicos derivados de la histamina, encuentran agonistas y antagonistas específicos de cada tipo de receptores, caracterizando a los antagonistas de los receptores H-2 como antagonistas específicos y competitivos y esta especificidad puede ser afirmada por la ausencia "in vitro" de interacción con los receptores B de las catecolaminas, los receptores muscarínicos de la acetilcolina y los receptores H-1 de la histamina, según describe Delchier en 1978 (70).

La excitación de los receptores H-2 conduce a la estimulación de la secreción ácida del estómago (165), a la inhibición de las contracciones del útero de la rata, y al aumento de la fuerza y frecuencia de las contracciones del corazón (185, 227).

Se conocen una serie de sustancias agonistas de estos receptores, entre ellas la 4 metil-histamina, descrita por Black en 1972 (23) y el S (3-dimetilaminopropil) isotiourea (Dimaprit), descrito por Parsons y cols. en 1977 (180).

Los receptores H-2 se pusieron en evidencia en la mucosa gástrica, según estudios experimentales de Black en 1972 (23), confirmados posteriormente por otros autores (78), así como también en el músculo uterino de la rata, en el músculo auricular del cobaya (40), y se ha visto que sobre el sistema cardiovascular están distribuidos de forma diferente e irregular según las distintas especies animales (83,107,195,197).

E) MECANISMO DE ACCION Y APLICACIONES CLINICAS

La Cimetidina es un antagonista competitivo de los receptores H-2 de la histamina y actúa por inhibición competitiva de los mencionados receptores, fijándose a ellos y evitando que la histamina y otros agonistas de los receptores H-2 se fijen a los mismos, es decir, que la unión H-2-Cimetidina bloquea la acción de los receptores H-2 que no podrán responder a la estimulación de la histamina y agonistas específicos (23).

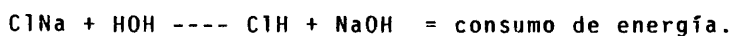
Ya que una de las principales acciones de la excitación de los receptores H-2 es su acción sobre la secreción gástrica, vamos a recordar brevemente el mecanismo íntimo de la producción de dicha secreción para mejor comprender el mecanismo de acción de la Cimetidina.

La secreción gástrica es producida por las glándulas de la mucosa del estómago:

a) Por las glándulas situadas próximas al cardias, que segregan el moco.

b) Por las del cuerpo gástrico o fúndicas, que contienen células productoras de moco, células secretoras de pepsinógeno y células parietales u oxínticas capaces de liberar CLH, que son células pequeñas, ovales, redondas ó triangulares, eosinófilas y que se introducen a modo de cuña entre las células principales, comunicándose con la luz glandular a través de un intersticio sin pared propia y que al microscopio electrónico muestran un

citoplasma con un sistema de canalículos cuya superficie está aumentada por villis; tales canalículos permanecen casi cerrados en la glándula en reposo y en ellos se libera posteriormente el ClH. Al producirse la secreción del clorhídrico, se consume energía que proviene del ATP liberado durante la oxidación de la glucosa, siendo la reacción como sigue:



El ClNa proviene del medio interno, así como el H₂O, pero en la actualidad se discute el mecanismo íntimo de esta reacción.

c) Por las glándulas próximas al píloro que aunque capaces de segregar ClH, liberan especialmente pepsinógeno.

El ClH, junto con la pepsina, enzima proteolítico derivado de la activación del pepsinógeno, más el moco y el agua, constituyen la secreción gástrica, secreción que es estimulada por unos mecanismos de tipo químico y otros de tipo neural, vamos a pasar revista a estos mecanismos:

1.- Entre los de tipo químico tenemos:

a) La acetilcolina, liberada por las ramas terminales del plexo mucoso y por las terminaciones del VIII par que forma parte del sistema parasimpático, es el mediador químico de la acción específica del vago.

b) La gastrina, que es un heptapéptido liberado por las células G antroduodenales directamente a la sangre, es

liberada por estímulos tales como la hipoglucemia, la distensión del antro generalmente producida por los alimentos, estímulos originados por la vista, el olor o el sabor de los alimentos, antes o durante la ingesta de los mismos, que dan lugar a un estímulo central que cursa por la vía del vago y que por reflejo vaso-vagal, da lugar a la secreción de gastrina al torrente circulatorio, la cual actuando hormonalmente estimula la liberación de ClH.

c) La histamina, de la que se conoce su acción secretora de ClH desde hace bastante tiempo. Para Code (1965) (57), la histamina sería la vía final común excitosecretora a través de la cual actuarían la gastrina y el estímulo vagal, como parecen demostrarlo los trabajos de Batkin y Mackintosh citados por Franco Manera (87), que obtienen la liberación de histamina por la mucosa gástrica al excitar el vago, y los de Grossman (1968) (102) que lo consiguen tras la inyección intravenosa de gastrina.

d) La colecistoquina-pancreocimina, cuya estructura química es análoga a la de la gastrina, es también capaz de estimular la secreción gástrica ya sea directamente o potenciando la acción vagal y la de la gastrina, su secreción sería estimulada especialmente por algunos aminoácidos.

2.- Los factores neurales : de la secreción gástrica se pueden considerar según Grossman (1968) (102) como mecanismos reflejos que partiendo del fundus y antro pilórico son capaces

de estimular la secreción gástrica directamente sin la intervención de la gastrina. También se habla de un control neural superior, parece ser que diferentes porciones del hipotálamo (41), la amígdala, el pálido, el núcleo caudal, el tálamo y el quiasma, al ser estimulados inducen cambios secretorios (137).

Durante mucho tiempo se había pensado que los mecanismos neurales y los humorales eran de acción independiente, y que actuaban en dos fases distintas de la secreción gástrica, en la fase cefálica y en la fase gástrica. En 1942 Uvnas (234) demostró que la excitación del vago daba lugar a la liberación de gastrina, independientemente de la acción directa que tenía sobre la secreción ácida, y después se vió que para obtener una respuesta óptima a la acción de la gastrina era necesario la existencia de actividad colinérgica. Las acciones combinadas vago-humorales han sido demostradas en el hombre, viéndose que las células parietales sólo producen una cantidad óptima de ClH bajo la acción de varios factores.

Grossman en 1970 (103) sugirió que los tres agentes estimuladores principales de la secreción gástrica, la gastrina, la acetilcolina y la histamina, son necesarios para obtener el máximo rendimiento de las células secretoras y piensa que deben existir receptores trivalentes, de modo que el bloqueo de una de las porciones, y aún más, de dos, disminuye la eficacia de la respuesta dando lugar a hiposecreción; por otra parte Code en 1965 (57) había sugerido que la histamina solo actuaba como vía

final común excitosecretoria, tanto de unos como de otros estímulos.

Expuestos estos conceptos, vamos a pasar a considerar el mecanismo de acción de la Cimetidina al actuar bloqueando los receptores H-2 una de cuyas manifestaciones son sus efectos sobre la secreción gástrica, actuando sobre:

1.- La secreción ácida basal: la cimetidina produce una disminución de la secreción ácida basal (119-191-194), si la administración es por vía intravenosa de 100 mgrs/hora la cimetidina disminuye significativamente la secreción ácida, desde el principio de la perfusión, siendo máxima la inhibición a los 30 minutos y continuando notablemente durante dos horas más. Si la administración es por vía oral con una dosis de 200-400 mgrs. se produce una disminución de la secreción ácida de un 88% a las 4 horas, el efecto antisecretor máximo tiene lugar a las dos horas y es debido a una reducción de la concentración de iones H^+ .

2.- La secreción ácida nocturna: a la acidez gástrica nocturna se le atribuye un importante papel en la génesis de la úlcera gastro-duodenal. La cimetidina produce una marcada inhibición de la secreción ácida nocturna (122-155) y está en relación con la dosis administrada, con dosis de 400-800 mgrs. se obtiene una inhibición de un 93% durante un tiempo de 8 horas, con dosis de 200 mgrs. se obtiene una inhibición del 54% durante

unas 3 a 6 horas.

3.- La secreción ácida estimulada: a) Por la histamina, que perfundida a la dosis de 30 microgramos/kg/hora, su secreción ácida máxima sufre una disminución importante al administrar la Cimetidina tanto por vía oral como por vía intravenosa (70). b) Por la pentagastrina, que administrada a dosis de 6 microgramos/kg/hora, su secreción ácida es inhibida hasta en un 90% con la administración simultánea de la cimetidina (1-80), hay que señalar que la cimetidina no inhibe la acción que la pentagastrina tiene sobre el esfínter inferior esofágico, lo que habla en favor de la hipótesis de que la histamina es un intermediario de la acción secretora de la gastrina. c) Por la acetilcolina: mientras que en los animales la cimetidina tiene poca acción sobre la secreción gástrica estimulada por la acetilcolina, en el hombre es distinto, demostrándose un importante efecto antisecretor sobre la secreción ácida de origen vagal, que llega hasta un 90% (54). d) Por las metilxantinas: también se ha encontrado un importante efecto inhibidor de la Cimetidina sobre la secreción ácida producida por las metilxantinas, como la cafeína (52). e) Por la ingesta: la comida es el estímulo fisiológico de la secreción ácida del estómago, que alcanza su máximo entre 1 y 1/2 horas a 3 horas después de la ingesta, con una acidez que alcanza los 38 mEq/hora. Por estudios de la cinética de inhibición de la Cimetidina en diferentes condiciones, se vio que con una dosis de 200-300 mgrs. administrados con la comida

se obtiene una inhibición de la secreción postprandial entre un 65 a un 75% , lo que supone una actividad inhibitoria mucho mayor que la obtenida por los compuestos atropínicos, y se ha visto que la evolución del Ph intragástrico a lo largo del día es comparable en los enfermos con úlcera duodenal tratados con cimetidina, que en los pacientes vagotomizados (154-190-193).

4.- La secreción del factor intrínseco: el factor intrínseco como los iones H^+ , es excretado por las células oxínticas parietales de las glándulas fúndicas. La cimetidina produce una disminución de la secreción del factor intrínseco, del pico precoz de secreción, pero no ejerce acción sobre la secreción tardía. Se puede afirmar que la depresión de la secreción del F.I. no es suficiente como para producir una perturbación de la absorción de Vitamina B-12 (80).

5.- La secreción de pepsina: la secreción basal de pepsina está disminuida por la administración de la cimetidina, y es mayor en cuanto al volumen que a la concentración. La secreción estimulada es inhibida de forma variable, siendo notable después de la estimulación por gastrina o histamina y casi nula después de la estimulación vagal (1).

Se han realizado también experiencias para ver los efectos de la Cimetidina sobre otros parámetros digestivos, así se estudió su acción sobre:

1) La motilidad esófago-gastroduodenal: la Cimetidina no modifica la cinética de vaciamiento gástrico (206) y no altera la tonicidad del esfínter del esófago (13-88-176). Por esta ausencia de efectos mecánicos contrariamente a las drogas anti-colinérgicas, permite su utilización en el tratamiento de la esofagitis por reflujo (93) y de la úlcera duodenal ó pilórica estenosante (28).

2) Sobre la secreción pancreática y biliar: a dosis terapéutica la Cimetidina no tiene efectos sobre la secreción biliar y pancreática (91), estimuladas de forma máxima por la inyección intravenosa de colecystoquinapancreozyma y de secretina, ni tampoco por la estimulada por la ingesta (154), por lo cual se puede utilizar en enfermos con insuficiencia pancreática exocrina sin riesgos de acentuar su deficiencia digestiva (188).

3) Sobre la secreción de Gastrina: la administración de 400 mgrs. de Cimetidina en un enfermo con úlcera duodenal no modifica significativamente la gastrinemia en las 4 horas siguientes y la evolución de la gastrinemia después de una comida es la misma aunque se haya administrado cimetidina si el pH se mantiene constante, si se deja el pH evolucionar libremente, se observa un aumento de la respuesta gástrica después de administrar el medicamento, pues la disminución de pH intragástrico favorece la liberación de hormona al contacto con los alimentos (206).

Las aplicaciones clínicas de la cimetidina vienen marcadas principalmente, por su acción sobre la secreción gástrica, estando por ello indicada en especial en el tratamiento de los trastornos del aparato digestivo. La Cimetidina ha conducido a un cambio en la orientación terapéutica antiácida y antiulcerógena (157) (15).

Se emplea principalmente en:

Las úlceras gastroduodenales y especialmente en las duodenales (26-97-101-108), por el decrecimiento ostensible y a breve plazo de la acidez basal que llega en escaso tiempo a un pH de 7 y por la disminución de la acidez nocturna que como ya hemos dicho, tiene gran importancia en la génesis de las úlceras gastroduodenales. También se emplea en las úlceras gastroduodenales asociadas con alteraciones pancreáticas, pues como ya hemos visto, la Cimetidina no ejerce acción sobre la secreción exocrina del páncreas (91-186).

En las hemorragias gastrointestinales motivadas por procesos ulcerosos o por erosiones del tracto gastro-intestinal superior, que pueden cesar rápidamente con la administración de la Cimetidina, así como en la prevención del alto riesgo que algunos enfermos presentan al sufrir hemorragias digestivas, como sucede en el curso de la insuficiencia hepática fulminante (159).

Como prevención de las erosiones de la mucosa gástrica

que urgen en el curso del tratamiento de enfermos sometidos a la administración de drogas tales como la aspirina, que originan una alteración del potencial diferencial del estómago (125). La Cimetidina actúa como elemento protector de estos cambios de potencial evitando las erosiones de la mucosa gástrica y las frecuentes hemorragias concomitantes (18-161-167). En las esofagitis, casi todas ellas debidas a reflujo gastro-esofágico, que ceden bastante bien con la terapéutica (93).

En el síndrome de Zollinger-Ellison, que se debe a una hipersecreción de gastrina liberada por las formaciones tumorales en las zonas pancreática o duodenal (236), en el que una gran parte de la gravedad se debe a la fuerte hipersecreción ácida (219), con la Cimetidina se mejora notable y al menos transitoriamente el cuadro clínico ya que promueve una fuerte inhibición de la secreción ácida, controlando la sintomatología ulcerosa (29), ocasionalmente en pleno tratamiento puede sobrevenir una recidiva ulcerosa, lo que obliga a aumentar la dosis, asociar anticolinérgicos o acudir a otros fármacos, pero ya sólo se acudirá en último término a la gastrectomía radical (218).

F) ESTUDIO ESPECIAL DE LAS ACCIONES CARDIOVASCULARES MEDIADAS POR LOS RECEPTORES HISTAMINERGICOS.

La existencia de receptores de la histamina en el sistema cardiovascular, ha sido objeto de múltiples investigaciones (17-100-106-151) y actualmente sus acciones han quedado suficientemente establecidas, gracias a la utilización de los antagonistas y agonistas selectivos de los receptores H-1 y H-2 (24-96-148-242).

Acción sobre la presión sanguínea

La Histamina produce una caída de la presión sanguínea en la mayor parte de las especies animales (49-177-138).

Las respuestas a las pequeñas dosis de la histamina podrían ser abolidas por los agentes bloqueadores de los receptores H-1 (56-168-170-221), mientras que las dosis mayores de histamina eran refractarias a las mayores dosis tolerables por los animales en estudio. Estos resultados sugirieron a Folkow en 1948 (85) que la respuesta a la histamina abarcaba a un tipo de receptores inicialmente, pero que cuando se superaba una cierta dosis entraban en juego otro tipo de receptores de otras características.

Con la introducción de las sustancias antagonistas de los receptores H-2 de la histamina por Black y cols. en 1972 (23), se comprobó que la respuesta del bloqueo de los receptores

H-1, era debida a la interacción con el segundo tipo de receptores de Folkow, los receptores H-2 de la histamina.

En los animales de experimentación a excepción del conejo, el bloqueo de los receptores H-1 con Mepiramine o Clorfeniramine (140-179), producen un desplazamiento hacia la derecha de la curva dosis-respuesta a las distintas dosis de la histamina, y cuando se añadían agentes bloqueantes H-2 (72-241) se producía un mayor desplazamiento hacia la derecha de dicha curva.

Asimismo, los estudios con agonistas H-1, como la 2-methylhistamina, la 2 (2-aminoetil) piridina y la 2- (2-aminoetil) tiazol, producen una respuesta hipotensora al igual que los agonistas H-2 como la 4-methylhistamina y el dimaprit (180-229), que es el más específico agonista H-2 sin acciones residuales sobre los receptores H-1.

Los efectos sobre la presión arterial sistémica logrados con los agonistas H-2 se consiguen previo bloqueo de los receptores H-1 con sus antagonistas específicos, y la anulación de dichos efectos se logra con el empleo de los antagonistas específicos de los receptores H-2 como la Cimetidina (197). La respuesta vasodepresora al Dimaprit no se altera con la administración de los antagonistas de los receptores H-1: Mepiramine, Clorfeniramina y Difenil-pirralina (229), y el bloqueo de los antagonistas específicos H-2 origina un desplazamiento

a la derecha de la curva dosis-respuesta del Dimaprit (84).

En el conejo la histamina produce una respuesta presora bifásica en la circulación general: una fase hipertensiva mediada por los receptores H-1 y una fase de hipotensión mediada por los receptores H-2, esto se debe al balance entre la vasoconstricción y la vasodilatación causada por la estimulación de ambos tipos de receptores histaminérgicos. El componente vasoconstrictor se bloquea con los antihistamínicos H-1 (mepiramine) y el componente vasodilatador con los antagonistas H-2 (burimanida, metiamida), como fue estudiado por Angus y Kormer en 1975 (5-6). Experimentos "in vitro" han confirmado la mediación de la respuesta vasoconstrictora a través de los receptores H-1 y su abolición por los antagonistas H-1 (50). Si anulamos el componente hipotensor con un antagonista H-2 se potenciará la respuesta hipertensora (77-179).

Acción sobre el flujo sanguíneo

La estimulación específica de los receptores vasculares H-2 produce un significativo aumento del flujo sanguíneo coronario y también del gástrico, pero no hay cambios en el flujo sanguíneo intestinal, muscular y cutáneo, se reduce en cambio el flujo sanguíneo del cerebro, hígado y suprarrenales (64-129-156-177). Estos cambios en el flujo sanguíneo regional ocurren durante la fase de hipotensión sistémica y el cálculo de las resistencias vasculares indica marcadas reducciones en el corazón,

estómago, intestino, músculo y riñones, sin que se puedan apreciar cambios en el cerebro, hígado y piel.

Aunque la histamina reduce la resistencia periférica total, la vasodilatación no ocurre por igual en todos los tejidos (34). La vasodilatación coronaria experimental ha sido comprobada por Parratt en 1969 (178), Johnston y Owen en 1975, 1976 y 1977 (129-130-131-132-133), la vasodilatación gástrica por Harper en 1968 (116), Reed y Smy en 1971 (200), Harris en 1974 (117) y Johnston y Owen en 1975 (129), en 1976 (130) y 1977 (132), la vasodilatación renal por Blackmore en 1953 (25) y Johnston y Owen en 1975 (129), 1976 (130) y 1977 (132). Por el contrario se ha comprobado una vasoconstricción hepática, esplácnica y cutánea durante la administración intravenosa de histamina por Krarup en 1975 (139) y Johnston y Owen en 1975 (129) en 1976 (130) y en 1977 (132).

El aumento del flujo coronario causado por la infusión intravenosa de histamina en el animal experimental, se reduce ligeramente con la administración de los antagonistas H-1 y bastante más con la de los antagonistas H-2, anulándose la respuesta con la combinación de ambos (130). También se obtiene la vasodilatación coronaria con la infusión intravenosa de los agonistas H-2 (84), mientras que los agonistas H-1 causan una vasodilatación coronaria mucho menor (131-132).

La vasodilatación coronaria producida por la histamina en el cobaya es abolida por los antagonistas H-2 (40-204). En el conejo predomina la vasoconstricción coronaria, la cual se puede bloquear con los antagonistas H-1 (40).

El bloqueo de los receptores H-1 con mepiramine, anula la pequeña vasodilatación intestinal producida por la infusión de histamina (107-205).

En cambio, la presencia de receptores histaminérgicos en la red vascular de la mucosa gástrica es menos evidente. Este tema ha sido revisado por Lanciault y Jacobson en 1976 (141). La histamina y la pentagastrina aumentan el flujo sanguíneo en la mucosa gástrica al tiempo que aumentan la secreción del ácido clorhídrico. El aumento del flujo sanguíneo producido por la histamina, es mayor que el causado por la pentagastrina, alimentos o extractos de gastrina a iguales dosis secretagogas (105-126-165-202). Este aumento suplementario de la vasodilatación causado por la histamina refleja una respuesta vasodilatadora directa e independiente de la vasodilatación ligada a la respuesta hipersecretora de ácido gástrico. La vasodilatación y la secreción ácida causada por la histamina son bloqueadas por los antagonistas de los receptores H-2 (2-136-201). El aumento del flujo sanguíneo de la mucosa gástrica durante la infusión intravenosa de histamina, medido con microesferas radioactivas, no se reducía con los antagonistas de los receptores

H-1, pero podía ser anulado con los antagonistas de los receptores H-2, lo que fue estudiado por Johnston y Owen en 1976 (130). Los agonistas de los receptores H-2 aumentan el flujo sanguíneo de la mucosa gástrica, mientras que los agonistas de los receptores H-1 no lo aumentan.

La administración local de histamina produce vasodilatación (99), reduciéndose dicha respuesta por los antagonistas H-1. Los antagonistas H-2 consiguen un mayor desplazamiento de la curva dosis-respuesta hacia la derecha cuando se administraban después de un antagonista de los receptores H-1 y no lograban modificarlos si se administraban solos (83).

La inyección intraarterial de histamina aumenta el flujo coronario y la curva dosis-respuesta puede desplazarse a la derecha hasta un cierto límite con los antagonistas de los receptores H-1 ó de los H-2, aunque sólo se puede lograr un mayor desplazamiento con el empleo simultáneo de ambos tipos de sustancias(240).

En la preparación experimental de músculo esquelético la histamina produce vasodilatación. La modificación de esta respuesta por los antagonistas de la histamina, es semejante a la obtenida sobre la respuesta presora. La vasodilatación producida por pequeñas dosis de histamina puede ser abolida por los antagonistas H-1, mientras que las respuestas a dosis mayores

de histamina son refractarias a dichos antagonistas H-1 y es preciso acudir al empleo de los antagonistas H-2 para poder bloquearla en su totalidad (142-153-195-233).

Acción sobre la frecuencia cardiaca

La histamina produce un aumento de la frecuencia cardiaca, esto es originado no solamente por el efecto directo cardiaco de la histamina, sino también por los efectos indirectos consecutivos a otras respuestas a la histamina administrada, como son los efectos reflejos de respuesta a la hipotensión, la liberación de catecolaminas del tejido cromafín y las modificaciones de tipo respiratorio, lo que hace difícil el estudio de la histamina sobre la frecuencia cardiaca "in vivo"; por ello se han realizado experiencias "in vitro" y se ha visto que la histamina aumenta la frecuencia de contracción de la aurícula aislada (203-212-222-224), de las tiras del músculo cardiaco ventricular (171-185) y del corazón completo (40-146-204).

El efecto cronotrópico de la histamina se ha visto que es antagonizado por los agentes antagonistas H-2 (22-148) y puede ser reproducido por los agentes agonistas H-2, es decir, por la 4 metylhistamina (23-148) y por el Dimaprit (180), lo que demuestra que la estimulación de los receptores H-2 produce aumento de la frecuencia sinusal (40).

Acciones sobre el músculo cardiaco

La histamina ejerce una acción inotrópica positiva sobre el músculo cardiaco, se ha visto que aumenta la fuerza de contracción de la aurícula izquierda estimulada electricamente (212-222-227), de las tiras del músculo ventricular (185), y del corazón completo (146). Esta acción inotrópica se ejerce a través de los receptores histaminérgicos H-1 y H-2 que son estimulados variablemente según las distintas especies animales, así se ha visto que en el cobaya la respuesta a la histamina sobre la aurícula izquierda estimulada eléctricamente se puede abolir por los antagonistas H-1 y no por los H-2 (203-222); en el corazón aislado el efecto inotrópico de la histamina, es bloqueado por los antagonistas de los receptores H-2 (148-204). La respuesta del corazón completo aislado es más compleja que la de la aurícula izquierda aislada, ya que parte de la respuesta inotrópica de la histamina en el corazón completo, va aparejada a la respuesta inotrópica y podría ser indirectamente reducida con la administración de drogas que disminuyan o anulen la respuesta cronotrópica, en cambio en las preparaciones de aurícula izquierda estimulada eléctricamente, los cambios en la fuerza de contracción son independientes de los cambios de la frecuencia.

También se ha estudiado la respuesta inotrópica y cronotrópica a la histamina en aurícula y corazón completo de conejo,

encontrándose que en esta especie animal estos efectos son abolidos por los antagonistas H-2 (40-76) y en el perro las respuestas cronotrópicas e inotrópicas pudieron ser reducidas pero no abolidas por los antagonistas H-1 (82).

La histamina también actúa sobre el volumen de eyección cardíaco, encontrándose unos resultados variables debido a la realización de los estudios sobre animales anestesiados, en efecto según Kircheim en 1976 (135), la anestesia puede alterar la función de los baroreceptores reduciendo la capacidad refleja de respuesta a la hipotensión. Es posible que el aumento transitorio del volumen de eyección cardíaco observado en algunas ocasiones (69-128-210-229), pueda ser una respuesta refleja causada por la hipotensión más bien que un efecto directo de la histamina sobre el corazón. En los experimentos que no se pudo demostrar aumento del volumen de eyección, es posible que la anestesia no fuera lo bastante profunda para anular la respuesta de tipo reflejo provocada por la caída de la tensión arterial (129-131).

También se sabe que la histamina enlentece la conducción auriculo-ventricular alargando el espacio PQ del electrocardiograma de superficie (146-147) y también que puede desencadenar arritmias (150). Se ha visto que la prolongación del período de conducción auriculo-ventricular causado por la histamina puede ser bloqueado por los antagonistas H-1, mientras

que las arritmias causadas por la histamina son evitadas por los antagonistas H-2 (149).

Acción sobre la circulación pulmonar

Los efectos de la histamina sobre la circulación pulmonar difieren según las especies animales: en el cobaya, son de dos tipos, vasoconstrictoras producidas por la estimulación de los receptores H-1 y vasodilatadoras debidas a la estimulación de los receptores H-2 (98-174-232).

En la rata no se producen alteraciones evidentes (213).

En el gato, las pequeñas dosis de histamina, 1 microgramo, producen una disminución de las resistencias pulmonares (16), pero dosis superiores las aumentan (17-120), siendo responsables del efecto vasoconstrictor los receptores H-1 y del efecto vasodilatador los receptores H-2 (121).

En el perro los resultados son similares, se produce un aumento de la resistencia vascular pulmonar que puede ser precedida por una caída inicial de dicha resistencia, este aumento de la resistencia vascular, puede ser abolida con los antagonistas H-1. Después del bloqueo de los receptores H-1, la histamina produce vasodilatación pulmonar, la cual a su vez es abolida por los antagonistas H-2 (152-230-231).

Acción sobre la permeabilidad capilar

La histamina produce un aumento de la permeabilidad vascular, no sólo en el hombre sino que también se ha comprobado en la mayoría de las especies animales.

La participación de los receptores histaminérgicos en este fenómeno es diferente. Así se ha visto que las pequeñas dosis de histamina administradas por vía subcutánea pueden aumentar la permeabilidad vascular, y este efecto es anulado por la administración de antagonistas H-1; cuando se administran dosis mayores de histamina, los efectos sobre la permeabilidad capilar sólo son entonces disminuidos en parte con la administración de los antagonistas H-1. Estos resultados indican la participación de los receptores H-1 en el aumento de la permeabilidad vascular producida por la histamina. Con la administración de los antagonistas H-2 se han realizado diversas experiencias y señalan que la inhibición de la permeabilidad vascular es mucho menor que cuando se empleaban antagonistas H-1 (65-143).

G) TOXICIDAD

Se han realizado numerosos estudios experimentales en animales para ver los efectos tóxicos de la Cimetidina; de tipo crónico se realizaron experiencias con ratas a las que se les administró por vía oral las dosis de 30;75 y 190 veces la

DE-50 oral, estimada para la inhibición de la secreción de ácido gástrico en ratas con fístula gástrica, manteniendo la administración hasta 12 meses y se vió que según la dosis y el tiempo aparecen una serie de trastornos como fueron disminución del tamaño de la próstata, salivación excesiva, aumento del tamaño del hígado; semejante experimentación se realizó también en perros en los que la dosis máxima administrada fue de 202 veces la DE-50 oral necesaria para la inhibición de la secreción gástrica estimulada por histamina en perros y se estudiaron también las alteraciones surgidas a lo largo de 12 meses, encontrándose una disminución del tamaño de la próstata, taquicardia pasajera, pérdida de peso, ligera disfunción hepática, falleciendo uno de los animales por lesión hepática y renal.

También se realizaron estudios experimentales en animales viéndose que la toxicidad aguda de la Cimetidina es baja (38)

Vamos a exponer los valores de la DL-50 encontrados para las distintas especies animales:

ESPECIE	VIA	DL-50 (mg/kg)
Ratón.....	i.v.	150
Ratón.....	i.p.	470
Ratón.....	p.o.	2.600
Rata.....	i.v.	106
Rata.....	i.p.	650
Rata.....	p.o.	5.000
Hamster.....	i.p.	880
Hamster.....	p.o.	4.000
Perro.....	p.o.	2.600

Los resultados de numerosos experimentos en animales y sobre todo la utilización en varios miles de pacientes de la Cimetidina permiten comprobar que no perturba más que excepcionalmente las principales funciones del organismo humano como la hematopoyesis, inmunidad, función renal y hepática, función de reproducción (70). Pero también es verdad que en los estudios clínicos realizados se han encontrado diversas reacciones adversas después de la utilización de la Cimetidina, así Gifford y cols. en 1980 (95) han publicado una serie de reacciones adversas encontradas en los pacientes sometidos a este tratamiento y describen la aparición de diarreas, náuseas, vómitos, alergias cutáneas, cefaleas, vértigos, espasmos gastrocólicos, ginecomastia, estreñimiento, meteorismo, somnolencia, sequedad de boca, dolor muscular, en orden decreciente de frecuencia, y T. Davis y cols. en 1980 (68) añaden las reacciones adversas siguientes a las ya descritas, como son, confusión mental en un porcentaje de 1'1/100.000, nefritis intersticial del orden de 0'1/100.000, y potenciación de los anticoagulantes orales en orden de 0'4/100.000.

Pero como hemos dicho no se puede considerar a la Cimetidina responsable de ninguna alteración funcional importante y sólo se debe tener una especial precaución en los enfermos con insuficiencia renal grave, a los que se reducirá adecuadamente la dosis (51).

Además no se han visto cambios en la eficacia de la administración de la Cimetidina ni se vieron efectos adversos

debidos a la interacción con otros medicamentos como analgésicos, anti-inflamatorios, anti-arrítmicos y anti-anginosos, anticoagulantes y fibrinolíticos, anticonvulsivos, antidepresivos, antibióticos, broncodilatadores, hipotensores y diuréticos, hipnóticos, sedantes y tranquilizantes, inmunodepresores, hipoglucémicos orales (70), y también se ha visto que no hay degradación química ni incompatibilidad física cuando se mezcla con los líquidos de infusión que contienen las concentraciones normales de iones de sodio, potasio, calcio, cloruro, bicarbonato y lactato y las concentraciones normales de dextrosa (173).

Las acciones tóxicas más destacadas en la clínica humana se refieren en especial a:

Toxicidad Hematológica: se habían encontrado diversos casos de agranulocitosis después del empleo de la metiamida, antihistamínico bloqueador de los receptores H-2, haciéndose responsable del cuadro al radical tiourea que después fue sustituido en la cimetidina por un radical cianoguanidina y se vio que los casos de agranulocitosis inducidos por la metiamida cedían a las pocas semanas de sustituir ésta por la Cimetidina (46), pero posteriormente E.P. Graven en 1977 (59) refiere el caso de un paciente con 4 meses de tratamiento con Cimetidina que presentó un cuadro de agranulocitosis, se piensa entonces que el bloqueo de los receptores H-2 de la histamina situados en la célula madre indiferenciada medular pueda entrañar la

aparición de la agranulocitosis. También se ha descrito otro caso cuya alteración hematológica fue la presencia de un cuadro de leuconeutropenia probablemente por destrucción periférica (95).

Desórdenes Inmunológicos: la posibilidad teórica de desórdenes inmunológicos en los enfermos tratados con Cimetidina se basa en el hecho de que ciertos linfocitos T supresores tienen receptores H-2 de la histamina, pero hasta ahora no se ha encontrado ninguna anomalía inmunitaria en los enfermos tratados con Cimetidina (95).

Toxicidad Renal: se ha encontrado en algunos enfermos a los que se les administró Cimetidina, un aumento moderado de la cifra de creatinina en sangre que no rebasó los 20 mgr/l., esta elevación no es debida ni a un aumento de la formación endógena de creatinina ni a una disminución de la filtración glomerular, no conociéndose todavía el origen de esta elevación, se puede afirmar sin embargo que no es debido a una alteración grosera de la función renal, por lo cual no hay razón para que no se emplee la Cimetidina en los enfermos renales, los cuales están particularmente expuestos a sufrir accidentes gástricos agudos, conviene simplemente adaptar la posología al estado de la función renal y además la sangre es totalmente depurada de la droga después de una sesión de hemodiálisis de 5 horas (51).

Toxicidad Hepática: es casi nula, solamente se ha podido atribuir a la Cimetidina la elevación de las transaminasas en sangre en cuatro enfermos, en dos de los cuales se tuvo que suspender el tratamiento y por biopsia hepática, se encontró una necrosis centrolobular de mediana intensidad (38).

Otros efectos: la Cimetidina no es teratógena y no modifica la fertilidad, ya vimos que sólo con dosis muy elevadas y repetidas en la experimentación animal se obtiene una disminución del volumen de la próstata, vesículas seminales y testículos en ratas y perros machos, sin que la tasa de las diferentes hormonas sexuales varíe. En el hombre se han encontrado 7 casos de ginecomastia dolorosa después del tratamiento durante 3 meses con cimetidina (95), también se ha encontrado la aparición de galactorrea en un paciente (59) y el aumento de la tasa de prolactina sérica después de la administración de cimetidina, no encontrándose alteraciones en otras hormonas hipofisarias, testosterona y tiroxina (94).

En cuanto a los efectos cardiovasculares que se han atribuido a la cimetidina como bradicardia, fibrilación ventricular, alteraciones en la conducción, crisis hipotensivas, efectos que en algunos casos llevaron al fallecimiento del paciente, los hemos expuesto más ampliamente en el apartado 1-1° y son los que nos han motivado para emprender este trabajo como ya hemos referido.

I - 3° MORFOLOGIA NORMAL DEL CORAZON DE LA RATA

Tras el estudio de las acciones cardiovasculares de la cimetidina, parece oportuno exponer siquiera brevemente la morfología del corazón en nuestro animal experimental, ello con el fin de comprender las lesiones que va a provocar la droga. El corazón de la rata es idénticamente al corazón humano, una bomba aspirante impelente separada totalmente por un tabique medio, que constituye así una estructura tetracameral en la cual las dos hemimitades son independientes pero cada una de las cámaras comunicará con la adyacente dentro de una simetría axial. La arquitectura histológica corresponde asimismo a una triple disposición laminar, que incluye una capa de revestimiento interno llamada endocardio, el cual lo forma un endotelio que se apoya sobre una lámina subendotelial de tejido conectivo; una gruesa capa media, el miocardio, y una capa superficial, el epicardio, en éste hay también un mesotelio superficial que reposa sobre una capa mesotelial constituida asimismo por tejido conjuntivo.

En el endocardio se encuentran repliegues de morfología diversa que están constituidos también por un endotelio con unas gruesas capas conjuntivas estromales que soportan el empuje de las corrientes hemáticas. En la más gruesa capa, el miocardio, la arquitectura histológica queda al servicio de

una mejor funcionalidad y de esta forma se disponen los haces de fibras musculares para que su contracción consiga la impulsión adecuada del contenido sanguíneo. Entre los haces musculares existe un tejido conjuntivo que reviste a las células musculares y forman un todo unitario con lo que podría llamarse "esqueleto fibroso" del corazón (226). Dentro del tejido conectivo cardiaco se visualizan también ocasionalmente, algunas células cebadas, heparinocitos o mastocitos, cuya función almacenadora de mediadores químicos del tipo de la histamina y afines es bien conocida. Además de las células musculares cardíacas motrices, por así decirlo, son también evidenciables en el corazón unas células musculares profundamente transformadas y dispuestas para la génesis y conducción del impulso contráctil análogamente a los nódulos humanos de Keith y Flack, de Tawara y sistema o red de células de Purkinje (3).

Microscopicamente las células musculares miocárdicas motrices, se describen como cilindros que se bifurcan y anastomosan entre sí, anastomosis o uniones que se producen a nivel de los discos o bandas escaleriformes de Eberth (115). A diferencia de las células musculares estriadas esqueléticas, los núcleos de las células miocárdicas se alojan en el interior y centro de las células. Estos núcleos son alargados adoptando una morfología de tipo elipsoidal. Su cromatina es laxa y es patente el nucleolo. En el sarcoplasma destaca la presencia de abundantes miofilamentos de actina y miosina dispuestos de

forma seriada con una ordenación geométrica característica que se traduce en una alternancia de discos claros y oscuros. En la matriz sarcoplasmática hay abundantes mitocondrias, muchas de ellas se disponen de forma polar sobre los vértices nucleares.

El retículo endoplásmico no se dispone constituyendo "triadas" aunque el sistema D se coloca en proximidad a las bandas Z. Cuenta también la célula muscular con un mínimo conjunto dictiosómico que configuran muy pequeños aparatos de Golgi. En la matriz sarcoplásmica hay también algunos gránulos de glucógeno que se colocan entre los miofilamentos y son especialmente notables en los discos claros, es decir, las bandas o discos Pi. Habiendo utilizado en nuestra experiencia animales por demás jóvenes, no hemos visualizado en nuestro estudio microscópico ni ultraestructural la presencia de gránulos pigmentarios de lipofusquina.

A nivel de las uniones intercelulares, las membranas sarcolemáticas se oponen con una ondulación precisa tachonada por uniones del tipo de mácula y zónulas adherens, sobre las cuales vienen a insertarse prolongaciones finas terminales de los miofilamentos delgados. Las células del sistema específico son células musculares muy modificadas o como dicen otros autores, células musculares con detención en un estadio embrionario primitivo. Como quiera que sea, ultraestructuralmente (228)

estas células presentan núcleos centrales esféricos y un sarcoplasma en el cual hay escasos organoides y una abundante matriz anhistia. Los miofilamentos presentes en las células de Purkinje son escasos en número y no presentan una ordenación geométrica precisa, aunque ultraestructuralmente pueden evidenciarse alternancias de discos A e I en cortos tramos de estas formaciones miofilamentosas. También contienen las células de Purkinje algunas mitocondrias, escaso retículo endoplásmico y abundantes granulaciones de glucógeno. Su sarcoplasma no presenta características particulares y pueden en él sorprenderse ocasionalmente algunas vesículas de pinocitosis. La unión entre las células de Purkinje se realiza asimismo por complejos de unión del tipo de la mácula adherens y algunas zonas con uniones estrechas del tipo de máculas ocludens.

El sistema circulatorio propio de la rata es análogamente al humano de emergencia aórtica, constituyéndose dos arterias coronarias principales a cuyo cargo está la nutrición de la estructura cardíaca. El sistema de retorno venoso confluye en el seno venoso que desemboca en la aurícula derecha idénticamente a los vertebrados más superiores. La inervación cardíaca se produce a expensas de fibras nerviosas simpáticas y parasimpáticas que penetran con el pedículo vascular cardíaco.

I- 4° ELECTROCARDIOGRAMA NORMAL DE LA RATA

A rasgos generales el electrocardiograma normal de la rata presenta una gran semejanza con el del hombre y la principal diferencia radica en la gran frecuencia cardíaca, cercana a las 400 pulsaciones por minuto en la rata.

Vamos a pasar a describir las características de las diferentes ondas del trazado electrocardiográfico (Fig. 1):

Onda P

La onda P auricular es positiva en las derivaciones I, II, III y aVF, siendo negativa en aVR y difásica en aVL, en las derivaciones precordiales también es positiva.

Presenta una amplitud máxima de 1'5 mm. que corresponde a un voltaje de 0'075 mV. y una duración de 0'02 seg., su forma es ligeramente acuminada.

Eje eléctrico de P

El eje eléctrico de la onda P se sitúa a + 75°.

Espacio PQ

El espacio PQ se mide desde el comienzo de la onda P hasta el comienzo de la primera onda del complejo QRS.

Alcanza una duración de 0'05 seg.

Complejo QRS

El complejo QRS está formado por la onda Q, la onda R y la onda S, presentando una morfología variable según la orientación del eje eléctrico y las variaciones individuales de la posición cardíaca.

Presenta un área positiva en las derivaciones I, II, III y aVF y en las precordiales izquierdas, mientras que presenta un área negativa en las derivaciones aVR y las precordiales derechas, siendo isodifásico en aVL.

Se encuentran complejos con onda q pequeña y R grande seguido de ondas S de amplitud variable (qRs) en las derivaciones I, II, III, aVF y precordiales izquierdas. Las ondas S aumentan de amplitud en las derivaciones I, II, III y aVF, según la mayor o menor verticalidad del corazón.

Se encuentran complejos con onda R grande y S grande (RS) en la derivación aVL.

Se encuentran complejos con onda r pequeña y S grande (rS), en las derivaciones precordiales derechas.

En las derivaciones precordiales medias (V-3 y V-4) se encuentran complejos QRS de transición, con una R de mayor tamaño que en V-1, seguida de una S de igual amplitud, es decir que la onda R va aumentando de tamaño desde V-1 hasta V-5 y V-6 mientras que la onda S va disminuyendo.

La duración del complejo QRS es de 0'03 seg., midiéndose su anchura desde el comienzo de la onda Q hasta el punto J, en que la onda S alcanza la línea isoelectrica del electrocardiograma.

La amplitud del complejo QRS medida por la altura que alcanza la onda R tiene en las derivaciones estándar su máximo en la D II que llega a 12 mm, lo que corresponde a un voltaje de 0'6 mV, hallándose unos valores extremos de 10 y 14 mm. correspondientes a un voltaje de 0'5 y 0'7 mV., y en las derivaciones precordiales la onda R alcanza la altura de 4 mm. (0'2 mV) en la derivación V-1 y va ascendiendo progresivamente hasta alcanzar la máxima amplitud de 18 mm. (0'9 mV) en la derivación V-5.

Eje eléctrico de QRS

El eje eléctrico del complejo QRS se encuentra situado a $+ 75^\circ$, con valores extremos de $+ 60^\circ$ hasta $+ 120^\circ$

También existen casos en los que el eje eléctrico es indefinido, ya que encontramos complejos QRS con ondas R y S de una amplitud equivalente en las derivaciones I, II y III.

Espacio S-T

El espacio S-T se halla entre el final del complejo QRS y el principio de la onda T, se mide desde el final de la onda S

hasta el comienzo de la onda T ó desde el final de la onda R si no hay onda S. El punto que marca el extremo final de QRS se denomina J o unión ST.

El segmento ST del electrocardiograma suele ser isoelectrico y queda aplanado siguiendo la linea basal ó también frecuentemente hay una elevación lenta del segmento ST, que se funde con la onda T sin un límite neto.

En la rata normal el espacio ST resulta muy poco evidente debido a la elevada frecuencia cardiaca, por lo que el final del complejo QRS se continúa sin transición con la onda T.

Onda T

La onda T sigue la orientación del complejo QRS, siendo positiva en las mismas derivaciones que éste, y negativa cuando el área del complejo QRS es negativa.

La onda T sigue inmediatamente al complejo QRS debido a la escasa duración del espacio S-T, que como vimos se continúa sin transición con la rama ascendente de la onda T.

La amplitud de la onda T en las derivaciones estándar es de 2 a 4 mm. (0'1 a 0'2 mV) y en las precordiales es de 4 a 6 mm. (0'2 a 0'3 mV).

La duración de la onda T es de 0'08 seg.

La primera parte de la onda T presenta una inclinación abrupta, mientras que la segunda parte va decreciendo suavemente.

Eje de la onda T

El eje de la onda T guarda una estrecha relación con el eje del complejo QRS, es decir que se sitúa a $+ 75^\circ$.

67

II - MATERIAL Y METODOS

III-1.- ANIMALES EMPLEADOS

Como animal empleado en nuestra experimentación hemos elegido la rata blanca Wistar adulta, por considerarla la más adecuada por su fácil manipulación y mantenimiento.

Hemos utilizado un número de 84 animales de ambos sexos, distribuidos por igual, de un peso medio para los machos de 460 gr. y para las hembras de 320 gr. No presentaban ninguna malformación ni enfermedad, siendo su comportamiento normal durante la experimentación.

Se les mantuvo durante todo el tiempo de la experimentación en jaulas metálicas de tamaño estándar, en número de 6 animales por jaula, con separación de sexos y condiciones ambientales y dietéticas adecuadas.

Realizamos una distribución en 7 lotes de 12 animales cada uno, con distinción de sexos.

El lote 1° sirvió de testigo en la experimentación.

El lote 2° se sometió a intoxicación crónica por vía oral durante 3 meses.

El lote 3° se sometió a intoxicación crónica por vía oral durante 6 meses.

El lote 4° se sometió a intoxicación crónica por vía oral durante 6 meses.

El lote 5° se sometió a intoxicación aguda por vía intravenosa a la dosis de 1/3 de la DL-50.

El lote 6° se sometió a intoxicación aguda por vía intravenosa a la dosis de 2/3 de la DL-50.

El lote 7° se sometió a intoxicación aguda por vía intravenosa a la dosis total de la DL-50.

II-2°.- TECNICA DE INTOXICACION

Intoxicación crónica

La intoxicación crónica fue realizada en los grupos 2° , 3° y 4° , utilizando la vía oral.

Se administró la droga disuelta en el agua de la bebida, recibiendo cada animal una dosis 190 veces superior a la DE-50 oral estimada para la inhibición de la secreción basal de ácido gástrico en rata con fístula gástrica, lo que supone 950 mgrs/kg. de peso y día.

Al grupo 2° se le administró diariamente durante un mes.

Al grupo 3° se le administró diariamente durante 3 meses.

Al grupo 4° se le administró diariamente durante 6 meses.

Intoxicación aguda

La intoxicación aguda se realizó en los grupos 5°, 6° y 7° , utilizando la vía intravenosa.

Se inyectó la droga disuelta en agua bidestilada despirogenada y estéril a una concentración de 100 mg/1 ml.

La inyección se realizó de forma lenta en la vena superficial de la cola del animal, utilizando aguja y jeringa de un sólo uso de tipo intradérmico.

Al grupo 5° se le administró 1/3 de la DL-50, es decir, 106/3 mgrs. por kg. de peso.

Al grupo 6° se le administró 2/3 partes de la DL-50, es decir 106 x 2/3 mgrs. por kg. peso.

Al grupo 7° se le administró el total de la DL-50, es decir 106 mgrs. por kg. de peso.

II- 3° .- TECNICA DE REGISTRO ELECTROCARDIOGRAFICO

A) APARATO DE REGISTRO

Hemos utilizado un Electrocardiógrafo de un canal marca Cardisuny 501, que funciona con corriente alterna de 50/60 Hz con inscripción térmica sobre papel termosensible, con las características eléctricas siguientes:

Sensibilidad ajustable a 0'5, 1'0, 2'0 cm/1 mV.

Linealidad: dentro del 5% de desviación para una amplitud de registro de \pm 20 mm.

Constante de tiempo: 3'3 seg.

Impedancia de entrada: mayor de 100 megaohmios.

Discriminación: mayor de 80 Decibelios.

Frecuencia de respuesta: dentro de -3 decibelios desde
0'05 hasta 100 KHz.

Filtro: 50'60 Hz.

B) METODO DE REGISTRO

Para realizar el electrocardiograma tanto en los animales testigos como en los intoxicados se recurrió a la anestesia con éter sulfúrico por inhalación, manteniéndose la misma por go-
teo sobre mascarilla facial para conseguir un grado óptimo de relajación durante todo el registro.

Después se coloca la rata en posición de decúbido supino con las patas extendidas y sujetas a los cuatro extremos del soporte.

Los cuatro cables de las derivaciones de los miembros se ajustaron a pequeñas agujas intradérmicas que se insertaron directamente por vía subcutánea en las 4 extremidades del animal; el electrodo de las derivaciones torácicas se conectó de la misma manera insertando la aguja en la posición correspondiente para cada derivación precordial.

El electrocardiógrafo se colocó junto a la mesa de operaciones alejado de cualquier fuente de interferencias eléctricas y conectado a la red de 220 V., con su correspondiente toma de tierra.

Se calibró de forma que una amplitud de 2 cm. equivaliese a 1 mV. y se utilizó una velocidad de registro de 50 mm/sg.

Se suprimió el sistema de filtro para corriente alterna con objeto de conseguir una mayor exactitud del trazado.

Se obtuvieron las 12 derivaciones clásicas:

I, II, III, AVR, AVL, AVF, V1, V2, V3, V4, V5, V6, obteniendo trazados estables y de buena calidad.

En las ratas testigo se realizaron 3 registros por cada rata, con intervalos de 15 días, siendo sacrificados a continuación.

En las ratas con intoxicación crónica se realizaron registros con intervalos de 15 días hasta finalizar los periodos correspondientes de intoxicación para cada grupo de ratas, siendo sacrificadas a continuación.

En las ratas con intoxicación aguda se realizó el registro del E.C.G. en dos fases, una primera fase antes de inyectar la droga, obteniendo un E.C.G. de referencia y una segunda fase en la que se obtenía el registro electrocardiográfico simultáneamente con la inyección intravenosa de la droga, manteniendo después el registro continuo durante un cierto tiempo, sacrificando el animal a las 3 horas.

II- 4° .- METODOLOGIA DEL ESTUDIO MORFOLOGICO: TECNICA AUTOP-
SICA, MICROSCOPIA OPTICA Y MICROSCOPIA ELECTRONICA.

Bajo anestesia profunda se procede a la apertura rápida de las cavidades torácicas y abdominal, se seccionan con tijeras los arcos costales y se incide sobre el pericardio cortando el pedículo vascular cardiaco. A continuación se procede a la extracción de las vísceras del cuello y torácicas, así como de las vísceras abdominales según las normas de Hebel y Stromberg (118). Se procede a continuación al tallado de piezas con una posterior fijación en formol por 24 horas, a continuación de las cuales se realizan pequeños bloques con un espesor no mayor de 4 mm. que son fijadas durante 72 horas en una solución acuosa de formaldehído ("Merck" concentración 40%), al 10%, fijador que preferimos por no precipitar las proteínas, conservar los lípidos complejos y endurecer los tejidos sin retraerlos (198). Antes de proceder a la inclusión en parafina, las piezas deben ser lavadas durante una hora con agua corriente al grifo para eliminar los restos de formaldehído. Las piezas se llevan después mediante un mecanismo automatizado, a un proceso de deshidratación por pases sucesivos en alcoholes de gradación creciente, después benzeno (como "líquido intermedio") y después se impregnan en parafina de punto de fusión 56° C. Realizados los bloques se procede a su sección en cortes con un grosor de 4 micras, utilizando un microtomo tipo Minot, con un ángulo de inclinación de cuchilla $\alpha = 16^\circ$. Los cortes

son montados sobre porta-objetos dejándolos secar en estufa a 37° C durante 5 horas. Se procede a la práctica de tinciones previo desparafinado de los cortes, lo cual se hace pasándolos por toluol y alcohol, después de hidratar mediante pases por una batería de alcoholes de gradación descendente hasta llegar en último término al agua destilada.

Los cortes histológicos así preparados han sido teñidos con el método de Hematoxilina-Eosina, utilizando hemalumbre de Mayer. Y se demostró la presencia de grupos aldehidos con la técnica de P.A.S. realizada según el método de McManus (162). Las sustancias PAS positivas destacan por su coloración rojo-violeta intensa. El proceder es el siguiente:

- 1.- Lavado cuidadoso con agua destilada y tratar a continuación con ácido peryódico al 0.5% durante 5 minutos..
- 2.- Lavado en agua destilada varias veces.
- 3.- Tratar con el reactivo de Schiff durante 10 a 15 minutos.
- 4.- Tres pases de 2 minutos cada uno por ácido sulfuroso.
- 5.- Lavado en agua corriente, durante 5 minutos.
- 6.- Tinción nuclear con hemalumbre.
- 7.- Lavado en agua corriente durante 10 minutos.
- 8.- Deshidratar con alcoholes de gradación creciente.
- 9.- Diafanar con xilol y cubrir con bálsamo.

Preparación del reactivo de Schiff: (Método de Coleman).

- Agua destilada 200 c.c.
- Fuschina básica 1 gr.
- Metabisulfito potásico 2 gr.
- Acido clorhídrico concentrado 10 c.c.
- Carbón activo 0'5 gr.

La fuschina se añade al agua destilada, en ebullición. Se filtra en frio. Se agrega el metabisulfito potásico y el ácido clorhídrico. Se conserva 24 horas en frasco opal y después se añade el carbón activo, se agita, se deja sedimentar y se filtra nuevamente. Se conserva alejado de la luz.

Preparación del ácido sulfuroso:

- Agua destilada 100 c.c.
- Acido clorhídrico concentrado 1 cc.
- Bisulfito sódico 1 gr.

Se produce una disolución de ácido sulfuroso y cloruro sódico en agua (90-182).

Para el estudio con microscopía electrónica se toman directamente en la mesa autopsica, de forma inmediata, bloques con forma prismática de 2 mm. de lado máximo y se procede a su fijación en glutaraldehido con buffer Millonig en nevera a 4° C. »

Los microbloques son lavados en buffer Millonig y se sumergen en ácido ósmico durante 90 minutos. A continuación se lavan durante 10 a 15 minutos en buffer de Palade. La deshidratación se realiza en acetonas de gradación creciente de 35%, 50% y 70%. Finalmente se introducen en una mezcla de acetato de uranilo al 2% en acetona de 70% durante 24 horas, en nevera.

Se procede después a la inclusión en araldita, empleando en un primer paso óxido de propileno con araldita I durante dos horas en estufa de 50°, a continuación se pasan a araldita I durante 24 horas a 50° C. A continuación araldita II, dos horas en estufa de 50° C. Esta araldita se prepara 30 minutos antes de usarla y en una cantidad de 4 c.c. por pocillo que se utiliza para la inclusión.

Preparación del buffer Palade:

- Solución A... Acetato sódico.... 1'904%.
- Solución B... Veronal sódico.... 2'58%.
- Solución C... Acido clorhídrico. 0'1 M.
CLH.... 2'2 c.c.
H₂O.... 250 c.c.

Para preparar el buffer se mezcla en el momento de su uso solución A: 10 cc.

Solución B: 10 cc.

Solución C: 10 cc

Agua destilada: 20 cc.

Las soluciones madre se guardan en nevera.

Preparación de la araldita.

Araldita I: mezclar en este orden:

- B. endurecedor, 10 cc.
- A-M. resina 10 cc.
- D. plastificante, 0'15 cc.

Araldita II: mezclar en este orden:

- B. endurecedor, 10 cc.
- A-M. resina, 10 cc.
- D. plastificante, 0'15%.
- C. acelerador, 0'4 cc.

Agitar solo con varilla de vidrio y nunca con la probeta, ya que muy pequeñas cantidades de acelerante tienen una acción muy intensa.

El material se limpia con la acetona recuperada y luego con mezcla crómica. Las soluciones se guardan en la nevera y se sacan momentos antes de su uso, ya que a temperatura ambiente son más fluidas.

Se procede a continuación al tallado de los bloques y previo control con cortes semifinos, se realizan los cortes ultrafinos con un microtomo LKB. Los cortes se contrastan con acetato de uranilo y nitrato de plomo. Para ello se contrastan con acetato de uranilo (durante 5 minutos) en saturación de metanol al 70%. Los cortes se lavan en agua destilada en baños sucesivos, dejándose después secar en placas de Petri con fondo

de parafina. Posteriormente se tratan con una solución de citrato de plomo recién centrifugada y preparada según la siguiente fórmula (183):

- Citrato sódico..... 1'76 gr.
- Nitrato de plomo.... 1'33 gr.
- Agua destilada..... 30 c.c.

Las rejillas con los cortes así preparados se estudiaron en un microscopio electrónico Zeiss tipo EM-9S.

III.- RESULTADOS

III- 1.- ALTERACIONES ELECTROCARDIOGRAFICAS

A) Alteraciones en los lotes de animales sometidos a intoxicación crónica:

En los animales sometidos a intoxicación crónica por vía oral que corresponden a los lotes 2°, 3° y 4° de nuestros animales de experimentación, como dejamos ya reseñado en el apartado II-2°, hemos visto que no se hallaron alteraciones electrocardiográficas de ningún tipo, obteniéndose registros electrocardiográficos semejantes a los que obtuvimos en los animales testigo (Fig. 2).

B) Alteraciones en los lotes de animales sometidos a intoxicación aguda:

En los animales sometidos a intoxicación aguda por vía intravenosa que corresponden a los lotes 5°, 6° y 7° de nuestros animales de experimentación, como hemos dicho en el apartado II-2°, se evidenciaron alteraciones electrocardiográficas crecientes, con relación a la dosis administrada, encontrándonos con las siguientes alteraciones electrocardiográficas según los lotes:

En el lote 5°: que es el formado por 12 animales a los que se les inyecta 1/3 de la DL-50 de Cimetidina, vemos (Fig.3):

1) Un alargamiento del espacio PQ que pasó de una duración normal de 0'05 seg. a 0'06 seg.

2) Alteraciones del complejo QRS:

Consistentes en una ligera disminución de la amplitud de la onda R en la derivación III, con aumento de la amplitud de la onda R en la derivación I.

3) Alteraciones en el eje eléctrico de QRS:

Como consecuencia de los cambios que se han producido en las derivaciones estándar del complejo QRS, vemos que se ha originado un ligero desplazamiento del eje eléctrico del QRS hacia la izquierda, alcanzando los $+ 60^\circ$ frente a los $+ 75^\circ$ de los animales testigo.

4) Una disminución de la frecuencia cardiaca que alcanzó las 300 contracciones por minuto.

En el lote 6°: que es el formado por 12 animales a los que se les inyectó 2/3 de la DL-50 de Cimetidina, vemos (Figs. 4, 5 y 6):

1) Una alteración de la onda P consistente en un ligero aumento de la amplitud que alcanza los 2 mm (0'1 mV.).

2) Un mayor alargamiento del espacio PQ que alcanzó los 0'08 seg.

3) Alteraciones en el complejo QRS: consistentes en una mayor disminución del voltaje de la onda R en la derivación III, aumentando consecuentemente en la derivación I. La onda S simultáneamente experimenta un mayor aumento de su voltaje en la derivación III.

4) Alteraciones en el eje eléctrico del QRS: el eje de QRS como consecuencia sufre un mayor desplazamiento hacia la izquierda llegando en estos casos a $+ 45^\circ$.

5) Una elevación del espacio ST en las derivaciones II, III y aVF que alcanza hasta 2 mm (0'1 mV.) sobre la línea isoelectrónica. En el resto de las derivaciones no se observan modificaciones.

6) Una mayor disminución de la frecuencia cardíaca que llega a 290 contracciones por minuto.

En el lote 7°: que es el formado por 12 animales a los que se les inyecta el total de la DL-50 de Cimetidina, vemos (Figs, 7, 8, 9 y 10):

1) Una alteración de la onda P que consiste en un aumento de la amplitud que alcanza 2'5 mm. (0'125 mV.) y un aumento de la duración que llega a 0'04 seg. También adquiere una forma más acuminada que la del electrocardiograma normal. Nos encontramos estas modificaciones en las derivaciones II, III y aVF.

2) Un mayor alargamiento del espacio PQ que alcanzó los 0'10 seg.

3) Alteraciones en el complejo QRS: consistentes en un ensanchamiento del complejo QRS que llega a 0'04 seg. y en ocasiones a 0'06 seg. frente a los 0'03 seg. de los complejos QRS normales.

Se produce una disminución más marcada de la onda R en las derivaciones II y III que llega a una altura de 4 mm. (0'2 mV.) en la II y a 2 mm. (0'1 mV.) en la III. En las derivaciones precordiales nos encontramos con que hay una disminución

no sólo de la onda R sino también de la S, en la derivación V-3 la R inicialmente tiene una altura de 14 mm. (0'7 mV.) y la S de 9 mm (0'45 mV.) y después de la administración de la droga la R pasa a 9 mm. (0'45 mV.) y la S a 2 mm (0'1 mV.).

También se observa que el complejo QRS presenta en este grupo melladuras y empastamientos en su rama ascendente y en su vértice.

4) Alteraciones en el eje eléctrico del QRS:

Sufre variaciones importantes llegando a -45° en el plano frontal, es decir que hay una importante desviación hacia la izquierda y arriba.

5) La elevación del espacio S-T se acentúa, sobrepasando los 2 mm. (0'1 mV.) sobre la línea isoelectrica, en las derivaciones II, III y aVF, en las derivaciones I y aVL se encuentra ligeramente descendido.

El espacio S-T se eleva y se extiende desde la rama descendente de la R hasta la parte superior de la onda T confundiendo con ella.

6) Se observa una elevación de la onda T que alcanza en las derivaciones estándar 5 mm. (0'25 mV.) y en las precordiales 8 mm. (0'4 mV.). No se producen alteraciones en la orientación de su eje eléctrico.

7) La disminución de la frecuencia cardiaca se acentúa, alcanzando las 280 contracciones por minuto.

III- 2.- HALLAZGOS MACROSCOPICOS

Macroscopicamente se realiza una meticulosa autopsia con la técnica que se ha indicado anteriormente, y a nivel de la cavidad cefálica no se ha observado en ninguno de los grupos alteraciones significativas, haciendo patente la ausencia de edema encefálico. En la cavidad torácica, en los animales de los grupos 1, 2, 3, 4 y 5, no se observaron lesiones macroscópicas. En los animales de los grupos 6 y 7 se encuentra una vasodilatación de las venas cavas y pulmonares, así como intensa dilatación de aurícula derecha y menos prominente de la aurícula izquierda, más patente en los animales del grupo 7. En estos mismos animales experimentales es también visible macroscópicamente la dilatación de los vasos coronarios que se dibujan bajo el epicardio con su caracterfstico trayecto flexuoso .

A nivel de la cavidad abdominal en los animales de los grupos 6 y 7, son observables dilatación de los troncos venosos principales. En el tubo digestivo desde la cavidad bucal hasta las últimas asas del intestino grueso no se encontraron modificaciones macroscópicas significativas. El parénquima hepático presenta en todos los animales una coloración y consistencia habituales, y se encuentra congestivo en los animales correspondientes a los dos últimos grupos. En el sistema genitourinario solamente destaca la vasodilatación de venas renales que es también prominente en los animales del grupo 7. En resumen, macroscópicamente como únicos hallazgos significativos

han de reseñarse la prominente vasodilatación esplácnica con dilatación y congestión de troncos venosos principales y aurícula derecha que es más patente en los animales sometidos a una intoxicación aguda con dosis máximas. Queremos resaltar el hecho de que no se evidenció edema agudo de pulmón o de cerebro en ningún caso.

III- 3.- ALTERACIONES OBSERVADAS MEDIANTE MICROSCOPIA OPTICA

El estudio con microscopía óptica fue rigurosamente normal en los animales de los 4 primeros grupos, en los cuales no se evidenció ninguna alteración microscópica. En los animales sometidos a intoxicación aguda se visualizan algunos cambios en distintos órganos, estos cambios son de una intensidad mínima en los animales del grupo 5, y su intensidad es máxima en los animales del grupo 7 sometidos a intoxicación con la dosis más alta de Cimetidina. De estos hallazgos, destaca en primer término, a nivel cardíaco, la vasodilatación del sistema coronario afectándose tanto las venas como las arterias coronarias (Figs. 11, 12 y 13). Además de la vasodilatación de los troncos principales, a niveles profundos del miocardio, esto especialmente manifiesto en los animales del grupo 7, se observa dilatación de los capilares y de las pequeñas vénulas que aparecen repletos de sangre (Fig. 14). Ocasionalmente algunos animales presentaron además, pequeños focos de hemorragia intersticial de situación próxima a vasos intensamente congestivos (Figs. 15 y 16). Las células musculares cardíacas en el estudio sobre cortes realizados con parafina, no presentan lesiones de su material estriado, los núcleos tienen una disposición central y una morfología habitual, las bandas escaleriformes de Eberth son también normales (Fig. 17). Sin embargo, en el estudio mediante microscopía óptica de cortes semifinos se ha evidenciado la presencia de múltiples vacuolizaciones intracitoplasmáticas en los rhabdomiocitos (Fig. 18), estas vacuolizaciones pueden ser muy

abundantes y algunas células presentan un aspecto "apolillado", como las mostradas en la Fig. 19 en corte transversal.

El estudio microscópico de los pulmones no reveló alteraciones morfológicas dignas de mención, el aspecto microscópico altamente normal de uno de los animales sometidos a intoxicación aguda se presenta en la Fig. 20.

Se prestó especial atención al estudio microscópico del aparato digestivo, en la Fig. 21 puede observarse la zona de transición entre el epitelio pavimentoso poliestratificado, que ratinizado esofágico con el epitelio mucoso del estómago, no observándose diferencias entre los animales sometidos a intoxicación crónica o aguda con los animales testigos. En la mucosa gástrica se estudiaron asimismo comparativamente la proporcionalidad y morfología de las distintas células de las glándulas fúndicas así como el grosor y características de la mucosa en sus tres capas, epitelial superficial, corion con sus glándulas y muscularis mucosae (Fig. 22), no observándose ninguna modificación patológica. Intestino delgado e intestino grueso fueron también cuidadosamente examinados no encontrándose modificaciones en el estudio comparativo entre los distintos grupos, ejemplos de los aspectos de ambos se muestran en las Figs. 23 y 24, que pueden considerarse dentro de los límites histológicos de la normalidad. El parénquima renal fue rigurosamente normal en los animales de los 5 primeros grupos, en los animales del grupo 6 y 7 se observaron algunas modificaciones que

pasamos a describir. Se encontró a nivel del espacio de Bowman en algunos glomérulos la presencia de material eosinófilo PAS negativo (Fig. 25). Asimismo se observó vasodilatación de moderada a severa de las venas lobulares y arciformes y fenómenos de vasodilatación de pequeños vasos y de capilares de forma ocasional. Algunas veces esta vasodilatación es prominente y hace que destaquen marcadamente los pequeños vasos medulares y asimismo pudieron observarse algunas áreas con hemorragias intersticiales (Fig. 26) que generalmente coinciden con la presencia de material amorfo en el espacio libre glomerular y con algunos cilindros hialinos en los túbulos colectores en la proximidad de las papilas.

III- 4.- ALTERACIONES OBSERVADAS MEDIANTE MICROSCOPIA ELECTRONICA

El estudio ultraestructural de los miocardios de los animales de los grupos testigo y de los intoxicados con Cimetidina de forma crónica, presentan una normalidad del sarcoplasma, sarcolema y núcleos, así como del intersticio endomisial. El aspecto del material estriado es el habitual, conservándose en perfecta disposición los filamentos de actina y miosina, con una adecuada configuración de los discos A e I (Fig. 27). Asimismo, es normal la cantidad y estructura de las mitocondrias (Fig. 28) así como la disposición del retículo endoplásmico y la riqueza de la matriz citoplasmica fundamental en granulaciones de glucógeno. Los animales intoxicados de forma aguda presentan diversas alteraciones que aumentan progresivamente, de forma proporcional al aumento de la dosis suministrada. Se identifica un moderado edema intracelular que es más manifiesto a nivel subsarcolemal (Fig. 29). También se observan con más frecuencia vesículas conteniendo cuerpos lamelares, concéntricos de aspecto de figuras de mielina tal como los que se muestran en las Figs. 30 y 31. Se identifican también con cierta regularidad acumulaciones de grasa constituyéndose algunos liposomas de tamaños variables (Fig. 32). En algunas células se identifican asimismo granulaciones de pigmento del tipo de lipofucsina (Fig. 33). A nivel intersticial se ha observado algunos leucocitos que por la disposición y morfología de sus gránulos corresponden a basófilos y han sido sorprendidas imágenes del proceso de degranulación quedando algunos de estos gránulos aislados a nivel intersticial

e impresionando el proceso como un fenómeno de estrangulación de la membrana y citoplasma del basófilo que aísla a las formaciones granulares que quedan así desprendidas de la masa principal de la célula, estas degranulaciones suelen acompañarse de prominentes fenómenos de vasodilatación local (Fig. 34).

Los animales sometidos a inyecciones intravenosas con dosis máximas, de Cimetidina, presentan necrosis de algunos rabiomiocitos cardiacos y se demuestra ultraestructuralmente la presencia de restos celulares necrotizados siendo aún observables restos de algunas de las estructuras organoides celulares (Figs. 35 y 36). Por otra parte el sistema muscular específico de conducción presenta ultraestructuralmente un aspecto habitual, dentro de los límites de la normalidad y únicamente se han demostrado la presencia de algunas formaciones lamelares constituyendo pequeños acúmulos concéntricos semejantes a las imágenes descritas como "figuras de mielina" (Fig. 37).

91

IV - D I S C U S S I O N

IV- 1.- INTERPRETACION DE LAS MODIFICACIONES ELECTROCARDIO- GRAFICAS.

Como ya expusimos en el apartado III-1 nos hemos encontrado con una serie de alteraciones en el registro electrocardiográfico que aparecieron en los animales sometidos a intoxicación aguda por vía intravenosa, alteraciones que fueron aumentando según aumentamos la dosis administrada de Cimetidina. Estas alteraciones no fueron observadas en los animales sometidos a intoxicación crónica por vía oral.

Vamos a pasar a exponer el significado clínico que nos sugieren esta serie de alteraciones electrocardiográficas presentadas por nuestros animales experimentales, teniendo en cuenta que los datos experimentales obtenidos nos proporcionan una amplia base de analogía con la clínica humana, pero que cuando uno intenta relacionar cuantitativamente la intensidad de la alteración de los animales de laboratorio con la clínica humana se encuentran un cierto número de discrepancias y dificultades.

FRECUENCIA CARDIACA

En general las arritmias cardiacas provienen de trastornos en la formación de los impulsos o en su conducción, vamos a recordar la clasificación realizada por C.K. Friedberg (89) que las divide en:

I- Trastornos en la formación de los impulsos:

A) Ritmo sinoauricular:

- 1) Con frecuencia normal:
 - a) Taquicardia sinusal
 - b) Bradicardia sinusal
- 2) Con sucesión irregular de la formación de impulsos.
 - a) Fallo sinusal y paro cardíaco
 - b) Paro ventricular y cardíaco.

B) Ritmos ectópicos:

- 1) Ritmo de escape
- 2) Contracciones prematuras
- 3) Taquicardia auricular paroxística
- 4) Taquicardia nodal
- 5) Aleteo auricular
- 6) Fibrilación auricular
- 7) Taquicardia ventricular
- 8) Fibrilación ventricular

II- Trastornos en la conducción del impulso cardíaco:

- A) Bloqueo cardíaco sinoauricular.
- B) Bloqueo cardíaco auriculoventricular.
- C) Bloqueo de rama.
- D) Intervalo P-Q corto con QRS prolongado.

La clasificación se basa en los trastornos fisiológicos de la iniciación y de la propagación del impulso cardíaco.

En nuestros animales experimentales intoxicados por vía intravenosa de forma aguda, nos encontramos con que la frecuencia cardíaca va disminuyendo sensiblemente según vamos aumentando la dosis de Cimetidina administrada, llegando en el lote 7 a alcanzar una frecuencia de 280 por minuto frente a los 350/min. de los animales testigo.

Vemos pues que la arritmia cardíaca que hemos encontrado corresponde a una bradicardia y nos vamos a centrar en el intento de correlacionar esta alteración del latido cardíaco con los conocimientos de la clínica humana y vamos a recordar para ello la clasificación que C.K. Friedberg (89) realiza al respecto de las bradicardias clasificándolas en:

I- Bradicardia con ritmo regular:

- A) Bradicardia sinusal.
- B) Ritmo nodal.
- C) Bloqueo cardíaco parcial grave de intensidad constante.
- D) Bloqueo cardíaco completo.

II- Bradicardias irregulares:

A) La sinoauricular con arritmia sinusal intensa o latidos prematuros frecuentes.

B) El bloqueo cardíaco parcial de intensidad variable o acompañado de muchas sístoles fallidas.

Centrándonos en la bradicardia de tipo sinusal sabemos que en ella el impulso cardiaco nace normalmente en el nódulo sinoauricular pero con una frecuencia inferior a 50/min. El electrocardiograma se caracteriza en estos casos por una prolongación del espacio P-P hasta más de un segundo, las ondas P se repiten regularmente y cada una de ellas va seguida del complejo QRS, el intervalo P-R tiende a estar aumentado. El mecanismo de producción de esta bradicardia sinusal estriba principalmente en el aumento del tono vagal o disminución del tono simpático. El diagnóstico diferencial debe de realizarse con el ritmo nodal lento y con el bloqueo cardiaco, con el electrocardiograma se establece el diagnóstico seguro.

En los registros electrocardiográficos obtenidos en nuestros animales intoxicados de forma aguda por vía intravenosa como ya hemos referido, se encuentra que las ondas P se repiten regularmente y van seguidas siempre del complejo QRS, hay una prolongación del espacio P-P y un alargamiento del espacio P-Q que llegó a alcanzar los 0'09 sg. frente a los 0'06 de los animales testigo. Todo lo cual nos lleva a suponer que la alteración de la frecuencia cardiaca encontrada es un trastorno en la formación de los impulsos de ritmo sinoauricular calificada de bradicardia de tipo sinusal con ritmo regular, pero la presencia del alargamiento del espacio P-Q nos puede hacer pensar también que en la génesis de la bradicardia podría asimismo intervenir una alteración en la conducción del impulso

cardiaco por un bloqueo auriculo-ventricular.

ONDA P

Recordemos que la onda P presenta la difusión de la despolarización desde el nódulo senoauricular hacia las paredes auriculares y el nódulo auriculo-ventricular. La amplitud y la polaridad de la onda P dependen en parte de la magnitud de la onda de despolarización la cual depende de la fuerza de las cargas electromotrices que se desarrollan en el m. auricular y también de la posición de los electrodos en la superficie corporal (216).

En la clínica humana sabemos que la estimulación vagal acorta la duración del potencial de acción auricular y disminuye la amplitud de la onda P, en consecuencia las ondas P suelen ser más bajas con frecuencias cardiacas bajas y más amplias con frecuencias elevadas.

Por otra parte se observa aumento de la amplitud y anchura en la hipertrofia o dilatación de las aurículas, viéndose ondas P altas y agudas en las derivaciones II, III y aVF en presencia de agrandamiento de la aurícula derecha y ondas P anchas con muescas en las derivaciones I y II y ondas P P^+ difásicas en la derivación VI cuando hay agrandamiento de la aurícula izquierda.

En nuestros animales experimentales como expusimos en el apartado III-1 nos hemos encontrado alteraciones de la onda P

en el grupo 6° y 7° de los intoxicados de forma aguda, apareciendo como alteración más señalada el aumento de la amplitud y anchura de la onda P y una manifiesta forma acuminada en las derivaciones II, III y aVF, lo que nos lleva a suponer que nuestros animales posiblemente hayan presentado un cuadro de dilatación biauricular, sobre todo de la aurícula derecha.

ESPACIO PQ

El espacio PQ es el tiempo necesario para que la onda de activación se traslade desde el nódulo sinusal hasta la masa ventricular, franqueando la región nodal en la que se produce un cierto retraso (48).

Cuando el intervalo P-Q sobrepasa los valores máximos normales deberá suponerse un aumento anormal del período refractario nodal o menos probablemente la existencia de lesiones extensas del haz de His. Esto puede originar una interrupción completa de algunos o todos los impulsos desde la aurícula a los ventrículos, lo que conduce a un bloqueo aurículo-ventricular.

Podemos clasificar los bloqueos aurículo-ventriculares en (89):

- 1) Tiempo de conducción aurículo-ventricular prolongado (bloqueo de 1° grado).
- 2) Bloqueo cardíaco parcial (bloqueo de 2° grado).
- 3) Bloqueo cardíaco completo (bloqueo de 3° grado).

El simple alargamiento del espacio P-Q se denomina bloqueo aurículo-ventricular de 1° grado y se encuentra sobre todo en las vagotonías, en la fase aguda del reumatismo cardíaco, en la intoxicación digitalica, en las insuficiencias coronarias de la arteria descendente posterior y en algunos casos de comunicación interauricular o interventricular (48).

En los animales de experimentación se ha conseguido un bloqueo aurículo-ventricular lesionando el haz de His mediante la aplicación directa de productos químicos y también por medio de agentes mecánicos como el frío, también con la utilización de fármacos como la morfina y la digital, por la toxina diftérica, también por estimulación del vago (principalmente del izquierdo, por mecanismo de asfixia y por ligadura u oclusión de las arterias coronarias (89). El mecanismo por el cual actúan los agentes tóxicos es por acción directa sobre el tejido de conducción o también indirectamente por estimulación del vago o por ambos mecanismos al tiempo.

El espacio P-Q se mide desde el comienzo de la onda P hasta el comienzo de la onda Q si es que ésta existe y si no hasta el comienzo de la onda R, en nuestros animales de experimentación hemos encontrado que la duración del espacio P-Q es de 0'06 en los empleados como testigos y según hemos referido en el apartado III-1, nos hemos encontrado con que en nuestros animales intoxicados de forma aguda por vía intravenosa, este espacio se alargó primero ligeramente en el grupo 5° y alcanzó

en el grupo 7° un valor máximo de 0'09 sg., valor que se mantuvo invariable hasta el final del experimento.

Pensamos que este alargamiento del espacio P-Q corresponde a un bloqueo aurículo-ventricular de 1° grado posiblemente debido a la acción tóxica directa de la Cimetidina sobre el tejido de conducción aurículo-ventricular, mecanismo que como hemos apuntado ha sido descrito para explicar la acción tóxica de algunos fármacos y agentes tóxicos y que el bloqueo que puede ser transitorio o permanente y representar un trastorno funcional u orgánico, en nuestra experimentación fue permanente por lo que podemos pensar en un probable origen orgánico.

COMPLEJO QRS

Este complejo también denominado deflexión ventricular inicial, representa la despolarización de la masa ventricular. Recordemos que el complejo QRS representa los distintos vectores instantáneos del corazón durante la activación ventricular (216), la cual comienza en la parte media de la superficie izquierda del septum interventricular. Una vez iniciada la activación, ésta invade el septum interventricular, pero mucho antes de que éste quede completamente despolarizado comienza la activación del músculo papilar situado en la superficie derecha del septum, al mismo tiempo que la superficie endocárdica de la masa ventricular izquierda, y poco después la de la masa ventricular derecha, después sigue la despolarización de

la masa principal de la pared libre de ambos ventrículos y finalmente se activa la porción posterior basal del ventrículo izquierdo, la porción basal del tabique especialmente su cara derecha incluyendo la cresta supraventricular y la región basal de la pared libre del ventrículo derecho (215).

Los cambios del QRS normal pueden producirse en cuanto a (48):

- 1) Duración.
- 2) Amplitud.
- 3) Dirección del vector principal.

El aumento de la duración depende principalmente de alteraciones en el sistema de conducción; el aumento de la amplitud del QRS generalmente con onda R mayores puede resultar de inversión de ondas de excitación con menos efecto de cancelación por fuerzas de activación opuestas, como por ejemplo, en los bloqueos de rama, en los latidos prematuros y en la hipertrofia ventricular (89); los cambios de dirección del vector principal pueden depender de cambios en la hipertrofia ventricular, cambios en la dirección de las ondas de excitación o en el tipo de excitación temporal de diversas partes del corazón y de cambios en la posición anatómica de éste.

Experimentalmente la lesión o corte de un lado u otro de la parte superior del septum interventricular, ocasiona asincronismo ventricular, deformación y ensanchamiento del complejo QRS, desviación de aQRS hacia el lado afectado, retraso de

la deflexión intrínseca sobre la pared libre ventricular de ese mismo lado y alteraciones de tipo secundario de ST-T, podemos asegurar que en estos casos se ha producido un verdadero bloqueo de rama. Sin embargo los trastornos de conducción intraventricular se podrían originar no sólo por lesión troncular de una rama del haz de His, sino también por lesiones suficientemente extensas de las ramificaciones hisianas o de la red de Purkinje o del nexo retículo-muscular o del propio músculo cardíaco. Cuando una rama del haz de His sufre una interrupción completa anatómica o funcional, la onda de activación procedente de la aurícula, después de haber salvado el nódulo aurículo-ventricular prosigue por el tronco del haz de His y luego por la rama indemne. Desde ésta se activa el músculo parietal y el septal del ventrículo indemne y alcanza el sistema hisiano bloqueado por debajo de la lesión y a través de él se propaga al ventrículo bloqueado (216).

En los bloqueos incompletos existe ausencia de lesión troncular y en los bloqueos transitorios por ejemplo por la acción farmacológica de drogas, es difícil aceptar un efecto localizado exclusivamente a una rama del haz de His. Las características eléctricas comunes de los bloqueos de rama podemos resumirlos en:

a) Enlace aurículo-ventricular; el concepto de bloqueo de rama supone que el sistema de conducción ha iniciado su activación en el tronco del haz de His. Para estar seguro de

esto se exige habitualmente la presencia de un ritmo sinusal ó auricular en el cual exista una relación constante de tiempo entre ondas auriculares y ventriculares.

b) Ensanchamiento de QRS, aunque esto no es una regla absoluta ya que los bloqueos incompletos pueden dejar aparentemente inalterada su duración.

c) Alteración de la morfología de QRS, que se traduce fundamentalmente por una desviación del eje eléctrico de QRS hacia el ventrículo bloqueado y por un retraso de la deflexión intrínseca frente a dicho ventrículo y por una oposición entre el eje de QRS y el eje de T. Esta oposición entre QRS y T es la traducción electrocardiográfica de la oposición espacial entre AQRS y AT en ausencia de cambios primarios de la repolarización. Esta oposición puede faltar en casos en los que el QRS no haya aumentado de voltaje y en casos complicados de infarto de miocardio o simplemente isquemia miocárdica, en cuyo caso las alteraciones de la repolarización serían de tipo primario.

En nuestro caso vemos que se cumplen los criterios de trastorno de la conducción intraventricular por ensanchamiento del QRS y por la producción de alteraciones de su morfología semejantes a las que se encuentran en los bloqueos de rama, principalmente de la rama izquierda, con desviación del eje de QRS hacia la izquierda, pero que sin embargo no se acompañan

de alteraciones secundarias de la repolarización ya que el desplazamiento del segmento ST y de la onda T se realiza en el mismo sentido que el complejo QRS, producido por alteración de tipo primario por lesión miocárdica directa. El trastorno de la conducción mencionado junto con las alteraciones primarias de la repolarización nos indican la existencia de una lesión no sólo a nivel del sistema de conducción sino de todo el músculo cardíaco de forma generalizada, reflejándose esta lesión principalmente en las derivaciones que recogen potenciales del ventrículo izquierdo.

SEGMENTO RS-T Y ONDA T

El segmento RS-T representa la transición entre el final de la despolarización y el comienzo de la repolarización, lo que corresponde a la meseta del potencial de acción de la célula aislada.

La onda T representa la repolarización ventricular y se produce durante la última parte de la sístole.

Normalmente durante la transición de la despolarización a la repolarización, es decir, durante el intervalo ST hay neutralidad eléctrica y el segmento S-T se halla en la línea isoelectrica. El segmento S-T se desplaza de la línea basal siempre que la despolarización completa se desplaza y hay aumento de la repolarización antes que la despolarización se ha-

ya completado en uno o ambos ventrículos.

La onda T se halla normalmente en la misma dirección que la deflexión mayor de QRS y la dirección global de repolarización es del vértice a la base del corazón.

El segmento S-T tiende a elevarse y su duración aumenta cuando hay bradicardia y se deprime cuando aumenta la frecuencia cardíaca.

Puede haber una desviación anormal del S-T en el infarto agudo de miocardio, en isquemia subendocárdica o infarto subendocárdico, en pericarditis aguda, por acción digitálica, en hipertrofia ventricular, aneurisma ventricular, taquicardia, hipopotasemia y otros trastornos electrolíticos, también se puede producir desviación del S-T como consecuencia de hiperventilación y a veces como una variante normal sin explicación conocida (89-163).

El segmento S-T con desnivel positivo seguido de ondas T positivas se encuentra en pericarditis, en la hipertrofia ventricular izquierda, en la vagotonía y eretismo cardíaco y en la sobrecarga diastólica del ventrículo izquierdo (48).

En el infarto de miocardio nos encontramos con que la corriente de lesión dirigida hacia el endocardio causa un segmento S-T deprimido o negativo en los electrodos que recubren la zona lesionada. Cuando todo el miocardio normal está

despolarizado (eléctricamente negativo), la corriente positiva compensadora del electrocardiógrafo no es equilibrada y produce una elevación del segmento S-T, en casos de infarto de la pared anterior las derivaciones cuyo electrodo explorador mira al tejido lesionado (derivaciones I, aVL y precordiales), presenta un S-T elevado; un infarto de pared diafragmática se acompaña de S-T elevado en las derivaciones que miran hacia la superficie diafragmática del ventrículo izquierdo (derivaciones II, III y aVF) y las derivaciones opuestas de la zona infartada pueden presentar un S-T deprimido o sin desviación (215).

Cuando la lesión del miocardio se acompaña de ondas T altas es debido probablemente a la liberación del K de las células cardiacas (208).

En nuestros animales experimentales nos hemos encontrado con unas modificaciones del espacio S-T y de la onda T, que aparecen en el lote 6° de los animales intoxicados de forma aguda por vía intravenosa y se hacen más marcados en el lote 7° que recibe el total de la DL-50; estas modificaciones como referimos en el apartado III-1° consisten en una elevación del segmento S-T en las derivaciones que miran hacia la superficie diafragmática del ventrículo izquierdo con ligera depresión en las derivaciones opuestas y va seguido de ondas T ligeramente elevadas.

- 106 -

Podemos correlacionar estas modificaciones con las que se encuentran en los casos de lesión miocárdica que afecta a la cara inferior o diafragmática del ventrículo izquierdo, pero pensamos que no son de intensidad suficiente como para producir un verdadero infarto de miocardio.

IV- 2.- INTERPRETACION DE LAS LESIONES MORFOLOGICAS

A) LESIONES MACROSCOPICAS

Queremos en primer término remarcar la ausencia de edema a nivel cerebral, en los centros y vías nerviosas la consistencia, coloración y morfología es normal, los vasos cerebrales tienen un aspecto habitual no mostrando vasodilatación remarcada; ello tiene implicaciones en la génesis de la situación convulsiva en la que algunos animales entraron tras la intoxicación aguda con cimetidina. Por otra parte la situación vascular del resto del organismo es de una vasodilatación universal y especialmente hemos visto como las venas cavas y la propia aurícula derecha presentan considerable dilatación y están ocupadas por material hemático, esta dilatación vascular afecta también al sistema coronario. Del estudio morfológico de la propia pared de los vasos se desprende que en ésta no hay modificaciones de tipo estructural, por lo que cabe entender este proceso de vasodilatación como fenómeno funcional que implica los receptores de la Histamina y no como consecuencia de alteración de la pared venosa (4-175). El corazón en su examen macroscópico no presenta áreas de heteroconsistencia ni cambios de coloración que puedan interpretarse como de infarto de miocardio (43-79), pero por otra parte tengamos presente que no hay expresión morfológica visible macroscópicamente hasta por lo menos 8 horas después de haberse producido el daño isquémico (27-207).

B) MICROSCOPIA OPTICA

El estudio microscópico de los distintos órganos y estructuras no ha revelado afectación imputable a la utilización de la Cimetidina en los niveles del tracto digestivo, creemos que es interesante comprobar la ausencia de modificaciones estructurales especialmente a nivel de las glándulas fúndicas y de las criptas intestinales, en cuyos niveles no han sido demostradas alteraciones citoplasmáticas, nucleares ni proporcionales entre los distintos tipos celulares. Queremos también insistir en el hecho de que bajo el estudio microscópico no ha podido evidenciarse la presencia de edema en ninguna estructura corporal y esto incluye especialmente a los centros nerviosos y al parénquima pulmonar. Se comprueba microscópicamente también la intensa vasodilatación esplácnica y coronaria, sin embargo en la proximidad de estas áreas con vasodilatación más prominente no se han encontrado en ningún caso fenómenos de necrosis isquémica (infarto), pero si como hemos visto se producen algunas extravasaciones de hematíes (eritrodiapedesis), cabe discutir si esta situación de mínimas microhemorragias están ocasionadas por efecto directo de la vasodilatación y probablemente juega también un papel el estado anóxico local (123-187). Consideremos también que dentro de las vasodilataciones existen además de los estados hiperémicos la situación de congestión pasiva, en las situaciones hiperémicas la vasodilatación se acompaña de un aumento en la

velocidad del flujo hemático por los vasos y sin embargo en las congestiones, la vasodilatación es mucho más estática manteniéndose un lento flujo hemático e incluso se puede producir un remanso completo de la sangre dentro de los vasos dilatados (9-32-243), se entra así en una situación de anoxia a la cual puede también llegarse por otras innumerables etiologías que incluyen afecciones pulmonares, hemáticas o las propias alteraciones cardíacas congénitas que cursan con cortocircuito derecha izquierda (74). Sin embargo en ningún nivel se han demostrado mediante el estudio con microscopía óptica fenómenos necróticos a pesar de que localmente exista importante infiltración intersticial hemorrágica. A nivel renal existe también una marcada vasodilatación y se ha podido ocasionalmente visualizar material proteico en el espacio de Bowman, este material proteico parece acumularse en tramos más distales de la nefrona produciendo los típicos "cilindros" de localización intraluminal en los tubos contorneados distales y en los túbulos colectores. En esta situación de pérdida proteica a nivel glomerular pueden intervenir también los factores de vasodilatación de los capilares glomerulares así como el grado que pueda existir de anoxia que una vez más producirá un aumento de la permeabilidad por afectación directa del endotelio capilar.

C) ULTRAESTRUCTURA

Ya mediante el estudio de los cortes semifinos hemos visto que a nivel miocárdico existen múltiples formaciones vasculares; la observación con microscopía electrónica ha demostrado la presencia de edema intracelular más abundante a nivel subsarcolemal, y asimismo la producción de abundantes cuerpos lamelares así como de lisosomas, todo ello puede contribuir a conferir un aspecto vacuolado a algunas de las células musculares cardíacas. Por otra parte en el intersticio del miocardio han sido observados leucocitos que por las características morfológicas de sus gránulos, homogéneos y electrodenso, pueden tipificarse como basófilos. Las imágenes que hemos sorprendido del proceso de degranulación coinciden con producción de edema localmente, con acompañamiento de vasodilatación capilar, todo ello puede atribuirse a los mediadores químicos que están presentes en la carga granular de estos leucocitos. Ultraestructuralmente si han sido evidenciados focos de necrosis, siquiera estos focos son unicelulares, no cabe sin embargo duda de la presencia de células necrotizadas de citoplasma altamente desorganizado que ha sufrido intensas modificaciones en múltiples de sus estructuras y quedan sin embargo mejor conservadas las mitocondrias. Puesto que si definimos el término infarto como necrosis isquémica y no está absolutamente confirmado que la génesis de estas necrosis visualizadas sea la isquemia podríamos pues hablar con toda propiedad de

necrosis de células musculares cardíacas sin pronunciarnos por la adjetivación de infarto miocárdico (60-134). Por otra parte y a nivel de sistema específico el aspecto morfológico de estos rhabdomiocitos es el habitual (145), apareciendo como único dato ultraestructural desviado de la normalidad morfológica la presencia de algunas formaciones lamelares concéntricas cuya interpretación y significado es muy dudoso.



IV- 3.- CORRELACIONES DE LAS MODIFICACIONES ELECTROCARDIOGRAFICAS CON LAS LESIONES MORFOLOGICAS.

Como hemos referido en el apartado III-1 en los animales de nuestra experimentación sometidos a intoxicación crónica por vía oral que correspondió a los lotes 2°, 3° y 4° no hemos encontrado ninguna alteración electrocardiográfica y como era previsto no aparecieron tampoco alteraciones morfológicas según apuntamos en los apartados III-3 y III-4.

En los animales sometidos a intoxicación aguda por vía intravenosa que correspondió a los lotes de animales 5°, 6° y 7° si hemos observado alteraciones electrocardiográficas como también expusimos en el apartado III-1, y a su vez nos hemos encontrado con una serie de alteraciones morfológicas referidas en los apartados III-3 y III-4. Vamos a intentar correlacionar estas modificaciones y ver la posible relación entre ambas.

Hemos encontrado unas alteraciones de la onda P en el lote 6° que fueron más marcadas en el lote 7°, que interpretábamos como una posible dilatación biauricular predominantemente de la aurícula derecha según decíamos en el apartado IV-1. Al estudiar las alteraciones morfológicas nos encontramos con la presencia de una dilatación biauricular más intensa en la aurícula derecha con un importante estasis hemático que se transmite a venas cavas y pulmonares, apareciendo estas

alteraciones en el lote 6° y más intensamente en el lote 7° de nuestros animales de experimentación, podemos decir que efectivamente estas alteraciones morfológicas se corresponden con las alteraciones electrocardiográficas de la onda P que hemos descrito.

También nos hemos encontrado con unas alteraciones del espacio P-Q y del complejo QRS que aparecieron en los lotes 5°, 6° y 7° y que fueron progresando según aumentábamos la dosis de cimetidina administrada, siendo por lo tanto el grupo 7° el más significativo; según interpretábamos en el apartado IV-1 las alteraciones del espacio P-Q corresponden probablemente a un bloqueo auriculo ventricular de primer grado que pensamos sería ocasionado por la acción tóxica directa de la cimetidina sobre el tejido de conducción auriculo-ventricular que originaría alguna lesión de tipo orgánico, y las alteraciones del complejo QRS y de su eje eléctrico nos llevaron a pensar en la existencia de un trastorno de la conducción intraventricular a nivel de las ramas del haz de His y del sistema de Purkinje; en el estudio morfológico realizado nos encontramos con unas alteraciones del sistema circulatorio consistentes en dilatación de las arterias y venas coronarias tanto a nivel de los vasos principales como de las arteriolas, pequeñas vénulas y capilares, con producción en ocasiones de pequeños focos de hemorragias intersticiales, también se observó la presencia de edema intracelular generalizado a nivel del músculo cardíaco, y a

nivel del sistema de conducción específico nos encontramos con algunas formaciones lamelares concéntricas de significado incierto; como apuntábamos en el apartado IV-2 estas alteraciones vasculares nos conducen a un estado de anoxia con alteración de la permeabilidad y consiguientemente alteraciones del metabolismo a nivel del músculo cardíaco y del sistema muscular específico de conducción, con las evidentes repercusiones sobre los fenómenos de la conductibilidad y automatismo cardíacos, que fueron evidenciados por los trastornos electrocardiográficos referidos.

Las alteraciones observadas en el espacio S-T y onda T que hemos encontrado en los lotes 6° y principalmente en el 7°, las hemos interpretado en el apartado IV-1 como una lesión miocárdica generalizada de tipo primario que no alcanzó una intensidad suficiente para manifestarse como un verdadero infarto agudo del músculo cardíaco, y se evidenciaban principalmente en las derivaciones correspondientes al ventrículo izquierdo; en el estudio morfológico nos hemos encontrado con los trastornos circulatorios de tipo congestivo ya mencionados y también hemos evidenciado estructuralmente la existencia de una sobrecarga liposómica, la mayor vacuolización de los citoplasmas celulares y la existencia de algunos focos de necrosis rabiomiocíticos, la participación inflamatoria que es generalizada tiene sin embargo una mínima expresión morfológica en la presencia de escasos infiltrados leucocitarios acompañándose

de otros fenómenos hemodinámicos entre los que hemos destacado el edema intersticial y la existencia de algunas microhemorragias acompañantes, todo lo cual apoya el diagnóstico electrocardiográfico que habíamos descrito.

IV- 4.- IMPLICACIONES CLINICO-TERAPEUTICAS DE LA TOXICIDAD DE LA CIMETIDINA

Como ha quedado demostrado en nuestra experimentación no se han observado alteraciones electrocardiográficas ni alteraciones morfológicas en los animales de los lotes 2°, 3° y 4° intoxicados de forma crónica por vía oral a los que administramos 190 veces la DE-50 oral, que mantuvimos en el grupo 4° hasta 6 meses, no observando tampoco en nuestros animales disminución del tamaño de la próstata, salivación excesiva y aumento del tamaño del hígado, situaciones que fueron descritas por otros autores en condiciones semejantes a las nuestras según referimos en el apartado I-2.G. Sin embargo, en los animales correspondientes a los lotes 5°, 6° y 7° intoxicados por vía intravenosa de forma aguda, encontramos alteraciones electrocardiográficas y diversas alteraciones morfológicas que fueron progresivas en relación a la dosis administrada de Cimetidina, siendo significativas en el lote 7° al que administramos la totalidad de la DL-50, es decir que estas situaciones se alcanzaron con dosis muy superiores a las dosis terapéuticas.

Según recordábamos en el apartado II-2.A, los efectos farmacológicos generales de los antihistámicos bloqueadores de los receptores H-1 son poco notables si se administran en dosis no tóxicas pero si se administraban en dosis subletales provo-

caban en casi todas las especies, incluyendo el hombre, estímulos centrales (alucinaciones, hipersensibilidad, temblor, convulsiones), aumento del ritmo respiratorio, y la muerte se producía por parada cardíaca. En nuestra experimentación con la Cimetidina, que pertenece al otro grupo de antihistamínicos, los bloqueadores de los receptores H-2, hemos observado que con las dosis empleadas en la intoxicación aguda, hay una preferencia de actuación sobre el sistema cardiovascular, siendo a este nivel donde aparecen las principales manifestaciones, como fueron vasodilatación coronaria, de venas y arterias, dilatación de los capilares intersticiales y de las pequeñas vénulas, que aparecen repletos de sangre a veces con pequeños focos de hemorragias intersticiales, dilatación biauricular más intensa en la aurícula derecha con un importante estasis hemático que se transmite a venas cavas y pulmonares, también observamos alteraciones a nivel del músculo cardíaco según dejamos descrito en los apartados III-3 y III-4 y las consiguientes alteraciones electrocardiográficas descritas en el apartado III-1, alteraciones que nos llevaron a presenciar cuadros de bradicardia intensa, alteraciones de la conducción y alteraciones difusas del músculo cardíaco. No encontramos sin embargo alteraciones cardiovasculares del tipo de fibrilación ventricular ni contracciones prematuras, cuadros que sí se habían descrito en la clínica humana tras la administración de Cimetidina, pero que experimentalmente nosotros no encontramos.

Siguiendo en el orden de preferencia de actuación de la Cimetidina en nuestra experimentación debemos señalar su efecto sobre el parénquima renal, en el que encontramos una vasodilatación de las venas lobulares y arciformes y fenómenos de vasodilatación de pequeños vasos y capilares, con áreas de hemorragias intersticiales que generalmente coincidían con la presencia de material amorfo en el espacio libre glomerular y con algunos cilindros hialinos en los túbulos colectores en las proximidades de las papilas, por ello, sí estamos de acuerdo con los autores que recomiendan mantener una adecuada vigilancia y adecuación de la dosis administrada de Cimetidina en aquellos pacientes que presenten algún cuadro de tipo renal como decimos en el apartado I-2.G. También hemos observado a nivel de la cavidad abdominal prominente vasodilatación esplácnica con dilatación y congestión de los troncos principales. No hemos obtenido sin embargo manifestaciones patológicas a nivel del tracto gastro-intestinal, con ausencia de modificaciones estructurales especialmente a nivel de las glándulas fúndicas y de las criptas intestinales. Ni observamos alteraciones a nivel cerebral, ni en centros ni en vías nerviosas. Tampoco observamos alteraciones significativas a nivel del parénquima hepático, ni alteraciones morfológicas dignas de mención del parénquima pulmonar.

Debemos hacer hincapié en que todas las alteraciones encontradas han sido producidas por dosis de Cimetidina muy su-

periores a las dosis terapéuticas efectivas, por lo cual debemos de concluir diciendo que la Cimetidina administrada tanto por vía oral como por vía intravenosa a las dosis adecuadas no es nociva; los casos citados en la literatura de toxicidad de la Cimetidina, algunos con producción de crisis hipotensivas y alteraciones cardíacas de gravedad variable, debemos de considerarlos como consecuencia de sobredosificación y efectos acumulativos secundarios a la existencia sobre todo de patología renal asociada con insuficiente eliminación de la droga. De todo lo cual deducimos que la Cimetidina presenta un amplio margen de seguridad cuando se administra a las dosis terapéuticas recomendadas y se tiene en cuenta la situación de la función renal. Las alteraciones y modificaciones del sistema cardiovascular que hemos referido deben entenderse dentro de la situación tóxica experimental que hemos provocado por las grandes dosis empleadas que distan grandemente de las dosis terapéuticas efectivas. Es además importante y sobradamente conocido en la clínica humana, que la administración intravenosa salvo excepciones, se realiza con una adecuada lentitud y ello cobra especial importancia en el caso de la Cimetidina que ha de administrarse preferentemente en adecuadas diluciones en los sueros oportunos o bien por vía intravenosa lenta evitando en todo caso la administración brusca, pues hemos observado que se produce una cierta correlación entre la intensidad de las alteraciones morfológicas y electrocardiográficas y la ve-

- 120 -

locidad de administración del preparado, naturalmente estos aspectos no han sido cuantificados en esta experimentación.

•
121

V - CONCLUSIONES

Del estudio experimental que hemos realizado caben deducir por todo lo expuesto, las siguientes conclusiones:

- 1) La Cimetidina administrada por vía oral con las dosis y pautas empleadas carece de toxicidad.
- 2) La Cimetidina administrada por vía intravenosa con las dosis y pautas empleadas ha demostrado tener efectos tóxicos.
- 3) Los efectos tóxicos de la Cimetidina parecen mostrar un especial cardiotropismo.
- 4) Electrocardiográficamente la Cimetidina por vía intravenosa en nuestra experimentación ha producido las siguientes modificaciones: bradicardia sinusal, aumento del voltaje de la onda P, bloqueo aurículo-ventricular de primer grado, modificaciones del complejo QRS y alteraciones de la repolarización.
- 5) Las alteraciones cardiovasculares encontradas en los animales sometidos a intoxicación aguda por vía intravenosa se refieren a depresiones del automatismo a nivel del nódulo sinusal y de la conductividad a nivel del sistema específico de conducción, pero en ningún caso se ha encontrado un aumento de la excitabilidad del músculo cardíaco con producción de arritmias y contracciones prematuras o extrasístoles.

6) Las alteraciones morfológicas provocadas por la intoxicación experimental con Cimetidina por vía intravenosa se resume en: dilatación auricular con congestión de venas cavas y pulmonares, vasodilatación del sistema coronario, edema miocárdico intersticial acompañado de microhemorragias difusas, infiltración intersticial difusa del miocardio por escasos polimorfonucleares neutrófilos, aumento de liposomas en los rabiocitos cardíacos evidenciándose ultraestructuralmente la necrosis de algunos de ellos y congestión visceral generalizada.

7) Dado que las alteraciones tóxicas encontradas con la administración de la Cimetidina fueron producidas con dosis muy superiores a las terapéuticas, concluimos diciendo que su utilización clínica en las dosis recomendadas no presenta riesgos cardiovasculares y debe de tenerse solamente cierta precaución en presencia de enfermos con patología renal para evitar los efectos acumulativos peligrosos.

VI - BIBLIOGRAFIA

- 1.- Aadland E. et al.: Effect of Cimetidine on pentagastrin-stimulated secretion of acid and pepsin in healthy subjects. Scand Journal of Gastroenterol. 11 Supp. 38,107 (Abstract) (1976).
- 2.- Albinus, M., Sewing K.Fr. : Effect of Burimamide on gastric acid secretion and gastric mucosal blood flow in cats. Agents-Actions. 3, 172 (1973).
- 3.- Anderson R.H., Becker E. : Cardiac Anatomy. Churchill Livingstone. Edimburgo (1980).
- 4.- André J.M. : Les Dysplasies Vasculaires Systématisées. L'expansion Scientif. Franc. Paris (1973).
- 5.- Angus J.A., Korner P.I. : Histamine release by guanethidine in the rabbit. Clin. Exp. Pharmac. Physiol. 2.450-451 (1975).
- 6.- Angus J.A., Korner P.I. : Differentiation of endogenous and exogenous histamine vascular receptors in the rabbit. Proc. Aust. Physiol. Pharmac. 6, 23 (1975)
- 7.- Ariens E.J., Van Rossum J.M., Koopman P.C. : Receptor reserve and threshold phenomena 1. Theory and experiments with autonomic drugs tested on isolated organs. Arch. Int. Pharmacodyn. 127:459 (1960).
- 8.- Ariens E.J., Simonis A.M., Van Rossum J.M. : Drug receptor interaction: interaction of one or more drugs with one receptor system. Mol. Pharmacology. Vol. I Academic Press, Nueva York (1964).

- 9.- Aschoff L. : Tratado de Anatomía Patológica. 2° Edic. Labor. Barna (1950).
- 10.- Ash S.A.F., Schild H.O. : Receptors mediating some actions of Histamine. Br. J. Pharmacol. 27:427-439 (1966).
- 11.- Austen K.F. : Systemic anaphylaxis in the human being. N. Engl. J. Med. 291:661-664 (1974).
- 12.- Bader J.P., Morin T., Bernier J.J. : Treatment of gastric ulcer by cimetidine : A multicentre trial. En Cimetidine: Proceedings of the Second International Symposium on Histamine H-2 Antagonist. Ed. Burland W.L., Simkins M.A. Excerpta Medica. Amsterdam-Oxford, pp. 287-292 (1977).
- 13.- Bailey R.J. et al. : Effect of Cimetidine on lower oesophageal sphincter. Brit. Med. J. 2678 (1976).
- 14.- Barberat G.O. et al. : Histamine H2-receptor antagonists. Their role in gastric inhibition and ulcer healing in man and animals. Abstracts from 10th Int. Congr. Gastroenterol. Budapest, June (1976).
- 15.- Bardhan K.D. : El papel de la Cimetidina en la enfermedad ulcerosa duodenal. Tribuna Médica. 794: 5 (1978).
- 16.- Barer G.R. : Reactivity of the vessels of collapsed and ventilated lungs to drugs and hypoxia. Circulation Res. 18:366-378 (1966).
- 17.- Barer G.R., Emery C.J., Mohamed F.H., Mungall I.P.F. : H-1 and H-2 histamine receptors in the pulmonary circulation. J. Physiol. Lond. 259:41-42 (1976).

- 18.- Baskin W.N. et al. : Protective effect of Cimetidine aspirin induced alteration of gastric potential difference in man. Clin. Res. 24 (1) 44A (Abstract) (1976).
- 19.- Benveniste J. : ¿Desempeñan los fenómenos alérgicos algún papel fisiológico ?. Inserm U 131 Hospital Antoine Bédère 32, rue des Carnets Clamart. 92140. En Tiempos Médicos n° 163-Mayo (1980).
- 20.- Bhurgava K.P., Nath R., Palit G. : Nature of histamine receptors concerned in capillary permeability. Brit. J. Pharmacol. 59/2, 349-351 (1977).
- 21.- Binaghi R.A. : Les anticorps anaphylactiques des mammifères. Structure et propriétés physicochimiques. Bull. Institut Pasteur. 71 n° 3249-279 (1973).
- 22.- Black J.W., Duncan W.A.M., Emmett J.C., Ganellin C.R., Hesselbo T., Parsons M.E., Wyllie J.H. : Metiamide a really active histamine H₂-receptor antagonist. Agents Actions 3.133-137 (1973).
- 23.- Black J.W., Duncan W.A., Durant G.J., Ganellin C.R., Parsons M.E. : Definition and antagonism of Histamine H₂ receptors. Nature 236:385-390 (1972).
- 24.- Black J.W., Owen D.A.A., Parsons M.E. : An analysis of the depressor responses to histamine in the cat and dog involvement of both H₁-and H₂-receptor. Br. J. Pharmac. 54:319-324 (1975).

- 25.- Blackmore W.P., Wilson V.E., Sherrod T.R. : The effect of histamine on renal hemodynamics. J. Pharmac. exp. Ther. 109:206-213 (1953).
- 26.- Blackwood W.S. et al. : Cimetidine in Duodenal Ulcer Controlled trial. Lancet II. 174-176 (1976).
- 27.- Bloor C.M. : Cardiac Pathology . Lippincott Comp. Philadelphia (1978).
- 28.- Bodemar G., Walan A. : Cimetidine in the treatment of active duodenal and prepyloric ulcers. Lancet II. 161-164 (1976).
- 29.- Bonfils S. et al. : Syndrome de Zollinger-Ellison traité médicalement par un inhibiteur des récepteurs H2 a l'histamine. Nouv Press Med. 4,33, 2.377 (1975).
- 30.- Bournerias F., Ganeval D., Danan G. : Trouble du rythme cardiaque mortel au cours d'un traitement par la cimetidine. Nouv. Presse Med. 7:2069 (1978).
- 31.- Bovet D., Staub A.M. : Action protectrice des éthers phénologiques au cours de l'intoxication histaminique. C.R. Soc. Biol (Paris) 124-547 (1937).
- 32.- Boyd W. : Compendio de Anatomía Patológica. Edic. El Ateneo. Buenos Aires (1979).
- 33.- Briot D., Walthert F. : Structure chimique et activité pharmacodynamique des antihistaminiques de synthèse. Ann. Pharm. Franc. 2:1 (1944).

- 34.- Brimblecombe R.W., Owen D.A.A., Parsons M.E. : The cardiovascular effects of histamine in laboratory animals. Agents-Actions. 4. 191-192 (1974).
- 35.- Brimblecombe R.W., Duncan W.A., Durant G.J., Emmett J.C., Ganellin C.R., Parsons M.E. : Cimetidine- a non thiourea H₂ receptor antagonist. J. Int. Med. Res. 3:86-91 (1975).
- 36.- Brimblecombe R.W. et al. : The Pharmacology of cimetidine, a new histamine H₂-receptor antagonist. Brit. J. Pharmacol. 53. 435-436 (1975).
- 37.- Brimblecombe R.W., Duncan W.A.M., Owen D.A.A., Parsons M.E. : The pharmacology of burimamide and metiamide, two histamine H₂ receptor antagonists. Fed. Proc. 35/8, 1.931-1.934 (1976).
- 38.- Brimblecombe R.W., Farrington H.E., Lavender M.K., Owen D.A.A. : A comparison of the Safety in Animals and Man of Cimetidine and Metiamide. Gastroenterology, 70 A-109/967 (Abstract).
- 39.- Briot M., Halpern B.N. : Syntomatologie et pathogénie du syndrome oedemateuse produit par le dextran chez le rat. C.R. Soc. Biol. (Paris) 146: 15 (1952).
- 40.- Broadley K.S. : The role of H₁ and H₂-receptors in the coronary vascular response to histamine of isolated perfused hearts of guinea-pig and rabbits. Br. J. Pharmac. 54:511-524 (1975).

- 41.- Brooks F.P.: Central neural control of acid secretion. Handbook of Physiology. Vol. 11. Ed. CF Code. American and Physiol. Soc. Washington. 805 (1967).
- 42.- Bugajski J., Hano J., Danek L.: Effect of Metiamide, a histamine H₂ receptor antagonist, on the development of gastric stress ulcers and acid secretion. Eur.J.Pharmacol. 36/1 : 2370240 (1976).
- 43.- Bullón Ramírez A. y cols. : Anatomía Patológica, Macropatología. Ed. Marban. Madrid (1979).
- 44.- Burland W.L. : Evidence of the safety of Cimetidine in the treatment of peptic ulcer disease. En Cimetidine: Proceedings of an International Symposium on Histamine H-2 receptor antagonists. Ed. Creutzfeld, Excerpta Medica. Amsterdam-Oxford, pp 238-255 (1978).
- 45.- Burland W.L. et al. : Pharmacological evaluation of cimetidine, a new histamine H₂-receptor antagonist, in healthy man. Brit. J. Clin. Pharmacol. 2:481-486 (1975).
- 46.- Burland W.L. et al. : Reversal of Metiamide-induced agranulocytosis during treatment with cimetidine. Lancet ii. 1085 (Letter) U.K. (1975).
- 47.- Burn J.H., Dale H.H. : The vasodilator action of histamine and its physiological significance. J. Physiol. Lond. 61:185-214 (1926).

- 48.- Cabrera E. : Teoría y práctica de la Electrocardiografía.
La Prensa Médica Mexicana. 11 (1963).
- 49.- Callingham B.A. : Histamine: Some cardiovascular effects.
Pharmaceutical J. 1:82-83 (1978).
- 50.- Campbell W.B., Itskovitz H.D. : Effect of histamine and
antihistamine on renal hemodynamics and functions in the
isolated perfused canine Kidney. J. Pharmac. exp. Ther.
198:661-667 (1976).
- 51.- Canavan J.S.F., Briggs J.P. : Cimetidine clearance in renal
failure. 2nd. Int. Symposium on H₂ receptors antagonists.
75-80 Excerpta Medica, publ. Amsterdam (1977).
- 52.- Cano R., Isenberg J.I., Grossman M.I. : Cimetidine inhi-
bits caffeine stimulated gastric acid secretion in man.
Gastroenterology 70/6: 1055-1057 (1976).
- 53.- Capurro N., Levi R. : The heart as a target organ in sys-
temic allergic reactions: Comparison of cardiac anaphylaxis
in vivo and in vitro. Circ. Res. 36:520-528 (1975).
- 54.- Carter D.C. et al. : Effect of the histamine H₂-receptor
antagonist cimetidine on vagally induced gastric secre-
tion in man. Med. Sci. 3:377 Aug. (1975).
- 55.- Carter D.C., Logan R., Forrest J.A.H. : Effect of the
histamine H₂-antagonist cimetidine on insulin-induced
gastric secretion in man. Br. J. Surg. 62:664-665 (1975).

- 56.- Climencko D.R., Homburger E., Messer F.H. : Pharmacology of thymoxyethyl diethylamine. J. Lab. Clin. Med. 27:289-297 (1941).
- 57.- Code C.F.: Histamine and gastric secretion. Fed. Proc. 24-1, 1311 (1965).
- 58.- Cordelier-Domber I.G.: " Immunologie ".- Tome II. cap.2° Edit. Cronan-Roques, 240, rue du faubourg-des Postes Lille (1980).
- 59.- Craven E.P. et al. : Cimetidine: agranulocytose et galactorrhée. Lancet II. 294-295 (1977).
- 60.- Crawford T. : " Pathology of ischaemic heart disease". Butterworths. Lond. (1977).
- 61.- Criepe L.H., Wochler T.R. : The heart in human anaphylaxis. Ann. Allergy. 29:399-409 (1971).
- 62.- Chantres M.T., Rebollar J.L., Rosso C., Ballarin M., Pérez-Oteyza C., Garcia J., Gilsanz V. : Tratamiento de la úlcera duodenal con cimetidina. Estudio doble ciego. Rev. Clin. Esp. 158/5:209 (1980).
- 63.- Chayman Ch.B. : Valoración de la cimetidina, antagonista de la secreción del ácido clorhídrico. Jama. 3,9:854-856 (1977).
- 64.- Chipman P., Glover W.E.: Histamine H2-receptors in the human peripheral circulation. Brit. J. Pharmacol. 56/4:494-496 (1976).

- 65.- Church M.K., Miller P. : Simple models of anaphylaxis and of histamine and 5-hydroxytryptamine. Induced inflammation using the mouse pinna. Br. J. Pharmac. 55. 315 (1975).
- 66.- Dale H.H., Laidlaw P.P.: The physiological action of B-imidazoleethylamine. J. Physiol. 41:318 (1910).
- 67.- Dale H.H. : Antihistaminic substances. Brit. Med. J. 2: 281 (1948).
- 68.- Davis, T., Pickett D., Schlosser J. : Evaluation of a worldwide spontaneous reporting system with cimetidine. Jama 243:1912 (1980).
- 69.- Delaunois A.L., Kordecki R., Polet M., Ryzewsky J.: Cardiac output arterial blood pressure and pulmonary arterial pressure in histamine shock. Archs. int. Pharmacodyn Ther. 120: 114-119 (1959).
- 70.- Delchier J.C., Soule J.C., Bader J.P. : La Cimetidine. Pharmacologie, clinique et toxicité. Nouv. Presse Med. 7: 1735-1739 (1978).
- 71.- Dillon N., Chung S., Kelly J., O'Malley K. : Age and beta-adrenoreceptor-mediated function. Clin. Pharmacol. Ther. 27:769 (1980).
- 72.- Doyle T.F., Strike T.A.: Histamine-induced hypotension modified by H1 and H2-antagonists. U.S. Nrs AD AQ 16800 (1975).

- 73.- Durant G.J., Ganellin C.R., Parsons M.E. : Chemical differentiation of histamine H1 and H2 receptor agonists. J. Med. Chem. 18:905-909 (1975).
- 74.- Edwards J. y cols. : Congenital heart disease. Saunders, Philadelphia (1965).
- 75.- Englert E., Freston J.W., Graham D.Y.: Cimetidine, antacid and hospitalization in the treatment of benign gastric ulcer: A multicenter double-blind study. Gastroenterology 74 (suppl.) 461 (1978).
- 76.- Ercan Z.S., Bokesoy T.A., Turker R.K. : A study of the histamine H2-receptors in heart muscle and coronary vessels. Eur. J. Pharmac. 27:259-262 (1974).
- 77.- Ercan Z.S., Turker R.K. : Potentiation of the effects of histamine by PGE2 in the isolated perfused rabbit kidney and guinea-pig lung. Experientia 31:333-335 (1975).
- 78.- Ercan Z.S., Turker, R.K. : Histamine receptors in the isolated rat stomach fundus and rabbit aortic strips. Pharmacology (Basel) 15/2: 118-126 (1977).
- 79.- Farrer-Brown C. : A colour atlas of cardiac pathology. Wolfe Med. pub. Smeets-Wert (Holanda) (1977).
- 80.- Fielding L.P. et al : The effect of cimetidine, a histamine H2-antagonist, on gastric acid and intrinsic factor secretion during pentagastrin infusion. Br. Surg. 63 (2): 151 (Abstract) (1976).

- 81.- Finch L., Hicks P.E. : The cardiovascular effects of intraventricularly administered histamine in the anesthetized rat. *Immunochemistry* 13/6: 151-157 (1976).
- 82.- Flacke W., Atanacrovie D. : The actions of histamine on the mammalian heart. *J. Pharmac. exp. Ther.* 155:271-278 (1967).
- 83.- Flynn S.B., Owen D.A.A. : Histamine receptors in peripheral vascular beds in the cat. *Br. J. Pharmac.* 55:181-188 (1975).
- 84.- Flynn S.B., Johnston B.M., Owen D.A. : The cardiovascular response to Dimaprit, a selective histamine H₂ receptor antagonist. *British J. Pharmacol.* 61/1: 101-107 (1977).
- 85.- Folkow B., Haeger K., Kahlson G. : Observations on reactive hyperaemia as related to histamine, on drugs antagonising vasodilatation induced by histamine and on vasodilator properties of adenosin triphosphate. *Acta Physiol. Scand.* 15:264-278 (1948).
- 86.- Forbes H.S., Wolff H.G., Cobbs S. : The cerebral circulation, X: The action of histamine. *Am.J.Physiol.* 89:266-272 (1929).
- 87.- Franco Manera R., Muñoz Castillo M., Gonsales Escalada, J.R.: Fisiopatología de las úlceras gástricas y duodenal. *Jano* 468 (1981).

- 88.- Freeland G.R. et al. : The effect of cimetidine on lower oesophageal sphincter (LES). Pressure in normal subjects. Clin. Res. 24 (1) 11A (1976).
- 89.- Friedberg C.K. : Enfermedades del corazón. III Ed. 706 Interamericana S.A. (1969).
- 90.- Gabe M. : Histological Techniques . Springer-Verlag. New York (1976).
- 91.- Galmiche J.P. : Effect of cimetidine on pancreatic exocrine secretion. Lancet 1, 647 ,1977 y Editorial Mundo Farmacéutico , 4,2,87 (1977).
- 92.- Ganellin C.R., Durant G.J., Emmett J.C. : Some chemical aspects of histamine H₂-receptors antagonists. Fed. Proc. 35/8:1924-1930 (1976).
- 93.- García Alvarez R. : Cimetidina en erosiones y ulceraciones esofágicas por reflujo. Jano, 295:57-60 (1977).
- 94.- García Centenera J.A.: Experiencias sobre bloqueantes H₂ y determinados aspectos hormonales. Tribuna Médica. 793: 5 (1979).
- 95.- Gifford L., Aengle M., Myerson T., Tannenbaum P. : Cimetidine postmarket. Out patient surveillance program. Interim report on phase I. Jama 243:1532 (1980).
- 96.- Giles R.W., Heise G., Wilcken D.E.: Histamine receptors in the coronary circulation of the dog. Effects of mepyramine and metiamide on responses to histamine infusions. Circ. Res. 40/6:541-545 (1977).

- 97.- Gilsanz V., Rebollar J.L., Chantres M.T., Rosso C., Pérez C., Ballarin M. : Cimetidina en el tratamiento de la úlcera gástrica. Estudio doble ciego. Rev. Clin. Esp. 158: 1-2 (1980).
- 98.- Goadry P., Phillips E.A. : Some effects of burimamide on isolated perfused pulmonary circulation of the guinea-pig. Br. J. Pharmac. 49:368-369 (1977).
- 99.- Graham B.H., Liroy F. : Histaminergic vasodilatation in the hindlimb of the dog. Pflugers Arch. ges. Physiol. 342: 307-318 (1973).
- 100.- Grechiskin L.L., Gavroskeya L.K., Goldfarb V.L., Brootsina N.V. : Sensivity of H1 and H2 histamine receptors to 3 (8 amynoethyl) 1,2,4 tiazol derivatives. Russ. Pharmacol. Toxicol. 39/5: 186-191 (1976).
- 101.- Groarke J.F. et al. : Early clinical experience with cimetidine in duodenal ulcer patients. Irish J. Med. Sci. 145:172-180 (1976).
- 102.- Grossman M.I. : Physiological role of gastrin. Fed. Prod. 27:1312 (1968).
- 103.- Grossman M.I.: Gastrin cholecystokinin and secretin act on one receptor. Lancet 1088 (1970).
- 104.- Gossman M.I., Konturek S.J.: Inhibition of acid secretion in dog by metiamide, a histamine antagonist acting on

- H2-receptors. Int. Symp. on Histamine H2-receptor antagonist, pag. 297, Edcj. Wood and M.A. Simkins (1973).
- 105.- Guth P.H., Smith E. : The effect of gastrointestinal hormones on the gastric microcirculation. Gastroenterology. 71:435-438 (1976).
- 106.- Guth P.H., Smith E. : H1 and H2-receptors in the cat celiac and gastric circulation. Gastroenterology, 70 A 112 (1976).
- 107.- Guth P.H., Smith E. : H1 and H2 histamine receptors in the cats mesenteric circulation. Microvasc. Res. 11,119 (1976).
- 108.- Haggies S.J. et al. : Treatment of duodenal ulcer with cimetidine. Lancet i, 983-984 (1976).
- 109.- Halpern B.N. : Les antihistaminiques de synthèse. Essais de chimiothérapie des états allergique. Arch. Int. Pharmacodyn. 58:339 (1962).
- 110.- Halpern B.N.: Action antianaphylactique des dérivés de la thiodiphenylamine. C.R. Soc. Bio. (Paris) 140:364 (1946).
- 111.- Halpern B.N. : Experimental research on a new series of chemical substances with powerful antihistamine activity: The thiodephenyl amine derivatives. J. Allerg. 18:263 (1946).
- 112.- Halpern B.N.: Les antihistaminiques de synthèse dérivés de la phénothiazine. II Congrès Internat. de Thérapeutique, Bruxelles, Arscia. Edit. (1950).

- 113.- Halpern B.N.: Histamine release by long chain molecules. Symposium on histamine. Ciba Foundation (1956).
- 114.- Halpern B.N., Liacopoulos P., Liacopoulos-Briot M. : Recherches sur les substances exógenes et endógenes agissant sur la perméabilité capillaire et leurs antagonistes. Arch. Int. Pharmacodyn. 119:56 (1959).
- 115.- Ham, A. : Tratado de Histología. 6° Ed. Interameric. México (1970).
- 116.- Harper A.A., Reld J.D., Smy J.R. : Gastric blood flow in anaesthetised cats. J. Physiol. Lond. 194:795-804 (1968).
- 117.- Harris D., Reed J.D., Smy J.R., Venables C.W. : The effects of burimamide on gastric acid secretion and gastric mucosal blood flow in the anaesthetised cat. J. Physiol. Lond. 237: 41-42 (1974).
- 118.- Hebel R., Stromberg M.W. : Anatomy of the laboratory rat. Williams, Wilkins, Baltimore (1976).
- 119.- Henn R.M. et al. : Inhibition of gastric acid secretion by cimetidine in patients with duodenal ulcer. New Engl. J. Med. 293:371-375 (1975).
- 120.- Hoffman E.A., Tucker A., Reeves J.T.: Histamine: an unlikely mediator of hypoxic pulmonary hypertension in cats. Circulation. Suppl. H. 196. Abstr. 775 (1975).

- 121.- Hoffman E.A., Munroe M.L., Tucker A., Reeves J.T. : Histamine H1 and H2 receptors in the cat and their roles during alveolar hypoxia. Resp. Physiol. (Amst) 29/3:255-264 (1977).
- 122.- Hollander D. et al. : Inhibition of nocturnal acid secretion in duodenal ulcer patients by an H2-histamine antagonist-cimetidine, a controlled double-blind investigation. Clin. Res. 23, 481 (Abstract) (1975).
- 123.- Hudson R. : Cardiovascular Pathology . Edward Arnolds (Pub) Lond. (1965).
- 124.- Ishizaka K. : Experimental anaphylaxis in immunological diseases. 2° edition. M. Samter Ed. (1971).
- 125.- Ivey J.K. et al. : Effect of cimetidine on gastric potential difference in man. Lancet II: 1072-1073 (1976).
- 126.- Jacobson E.D., Chang A.C.K. : Comparisons of gastric mucosal blood flow. Proc. Soc. exp. Biol. Medl. 130:484-486 (1969).
- 127.- Jefferys D.B., Vale J.A. : Cimetidine and bradycardia. Lancet I: 828 (1978).
- 128.- Johnson G.S., Blalock A.: Experimental shock. XII. Study of the effects of hemorrhage, of trauma to muscles, of trauma to intestine and of histamine on the cardiac output and on blood pressure of dogs. Archs. Surg. 23:855-863 (1931).

- 129.- Johnston B.M., Owen D.A.A. : The effect of histamine on tissue blood flow. *Br. J. Pharmac.* 54:222-223 (1975).
- 130.- Johnston B.M., Owen D.A.A. : The effect of histamine on tissue blood flow: modification of the responses by treatment with histamine H1 and H2-receptor antagonists. *Biorhology.* 13:261-263 (1976).
- 131.- Johnston B.M., Owen D.A.A. : Histamine induced changes in coronary blood flow in cats. *J. Physiol. Lond.* 266:49-50 (1977).
- 132.- Johnston B.M., Owen D.A.A. : Tissue blood flow and distribution of cardiac output in cats: changes cause by intravenous infusions of histamine and histamine receptor agonists. *Br. J. Pharmac.* 60:173-180 (1977).
- 133.- Johnston B.M., Owen D.A.A. : Histamine, histamine antagonist and the peripheral circulation. *Eur. J. Pharmac* (in press) (1977).
- 134.- Kaltenbach M. y cols. : *Cardiomyopathy and myocardial biopsy.* Springer-Verlag. Berlin (1978).
- 135.- Kirchheim H.R. : Systemic arterial baroreceptor reflexes. *Physiol. Rev.* 56:100-176 (1976).
- 136.- Kontureck S.J., Tasler J., Ortulowicz W., Rehiel J.F.: Effect of metiamide a histamine H2-receptor antagonist on mucosal blood flow and serum gastrin level. *Gastroenterology.* 66:982-986 (1974).

- 137.- Kosenko A. : Effect of stimulation of the hypothalamo on motor secretory activity of the empty stomach in extensive experiment on dogs. Bull. Exp. Bio. and Med. URS sup. n° 1:43-74 (1968).
- 138.- Kraft E., Zimmerman B.G. : Influences of histamine H1 and H2-receptor blockers on sympathetic vasodilator and vasoconstrictor responses in canine paw. Br. J. Pharmac. 53:51-58 (1975).
- 139.- Krarup N. : Effects of histamine, vasopressin and angiotensin II a hepatosplanchnic hemodynamics liver function and hepatic metabolism in cats. Acta Physiol. Scand. 95: 311-317 (1975).
- 140.- Kwong F., Orzechowski R.F. : Resistance to blockade of vasodepressor responses to Tolazoline by Chlorpheniramine and Metiamide in rabbit kindlimb vasculature. Res. Commun. Chem. Path. Pharmacol. 16,4:609 (1977).
- 141.- Lanciault G., Jacobsons E.D. : The gastrointestinal circulation. Gastroenterology, 71:851-873 (1976).
- 142.- Lang W.J., Bell C., Conway E.L., Padanyi R. : Cutaneous and muscular vasodilatation in the canine hindlimb evoked by central stimulation. Circulation Res. 38:560-566 (1976).
- 143.- Last M.R., Loew E.R. : Effect of antihistamine drug on increased capillary permeability following intradermal injections of histamine horse serum and other agents in rabbits. J. Pharmac.exp.Ther.89:81-91 (1946).

- 144.- Leconte J.: Libération de l'histamine endogène chez l'homme. Arch. Int. Pharmacodyn. 101:375 (1965).
- 145.- Lentz T.C. : Cell Fine Structure. Saunders. Philadelphia (1971).
- 146.- Levi R. : Effects of exogenous and immunologically released histamine on the isolated heart: A quantitative comparison. J. Pharmacol. Exp. Ther. 182:227-238 (1972).
- 147.- Levi R., Kuye J.O. : Pharmacological characterization of cardiac histamine receptors: sensitivity to H1 receptor antagonists. Eur. J. Pharmacol. 27:330-338 (1974).
- 148.- Levi R., Capurro N., Lee C.H. : Pharmacological characterization of cardiac histamine receptors: Sensitivity of H1 and H2 receptor agonists and antagonists. Eur. J. Pharmacol. 30:328-335 (1975).
- 149.- Levi R., Ganellin C.R., Allan G., Willens H.J. : Selective impairment of atrio ventricular conduction by 2 (2-pyridyl) ethylamine and 2 (2-thiazoyl_ ethyl-amine. Two histamine H1-receptor agonists. Eur. J. Pharmac. 34:237-240 (1975).
- 150.- Levi R., Allan G., Zavecz J.H. : Cardiac Histamine Receptors. Fed. Proc. 35/8, 1942-1947 (1976).
- 151.- Levi R., Zavecz J.H., Lee C.H., Allan G. : Histamine Receptors. Edited by T.O. Yellin. New York, Spectrum Press (1979).

- 152.- Levasseur J.E., Kontos H.A., Richardson D.W., Patterson J.L. : Circulatory effects of prolonged hypoxia before and during antihistamine. J. Appl. Physio. 40:549-558 (1976).
- 153.- Lewis G.P., Winsey N.J.P. : The action of pharmacologically active substances on the flow and composition of cat hindlimb lymph. Br. J. Pharmac. 40:446-460 (1970).
- 154.- Longstreth G.F. et al. : Gastric, pancreatic and biliary responses to cimetidine during digestion of an ordinary meal in duodenal ulcer. Gastroenterology 70 A-51/909 , Abstract (1976).
- 155.- Longstrech G.F. y cols. : Supresion de la secreción gástrica nocturna por la dimetidina en la úlcera duodenal activa. The New England J. of Med. 10, 117, 9 (1976).
- 156.- Lord G.D., Mylecharance E.J., Duckworth J.W., Lance J.W. : Histamine H₂ receptor blockade with cimetidine in monkey cranial circulation. Proc. Aust. Assoc. Neurol. 13:135-141 (1976).
- 157.- Lorenzo-Velazquez B. : Nuevas orientaciones en la terapéutica antiácida y antiulcerógena. Arch. Fac. Med. Madrid. Vol. 33/2: 63-69 (1978).
- 158.- Llanes F. y cols. : Alteraciones experimentales inducidas por la Cimetidina en el corazón de la rata. VII th European Congress of Pathology (Valencia) (1979).

- 159.- Mac Dougall B.R.D. et al.: H₂-receptor antagonist in prophylaxis and control of bleeding in liver disease. *Clinical Sci. and Mol. Med.* 511 p. (1976).
- 160.- Mac Dougall B.R.D. y cols.: H₂-receptor antagonists and antacids in the prevention of acute gastrointestinal haemorrhage in fulminant hepatic failure. *Lancet I.* 617 (1977).
- 161.- Mac Kercher P.A. et al. : Effect of Cimetidine on aspirin-induced human gastric mucosal damage. *Gastroenterology*, 70, A-54/912 (Abstract) (1977).
- 162.- Mc Manus J.A.F., Mowry R.W. : Staining methods, histological and histochemical. Hoeber-New York (1960).
- 163.- Madias J.E. : The earliest electrocardiographic signs for acute transmural myocardial infarction. *J. Electrocardiol.* 10:193-196 (1977).
- 164.- Main I.H., Whittles B.J.R. : Selective histamine H₁ and H₂-receptors agonists and rat gastric mucosal hyperaemia. *J. Physiol. Lond.* 246:33-34 (1975).
- 165.- Main I.H., Whittle B.J. : A study of the vascular and acid secretory responses of the rat gastric mucosa to histamine. *J. Physiol.* 257/2:407-418 (1976).
- 166.- Mahon W.A., Kolton M. : Hypotension after intravenous cimetidine. *Lancet I*, 8068:828 (1978).

- 167.- Manu N.S., Sachdev A.J. : Acute erosive gastritis induced by aspirin, ketoprofen, ibuprofen and naproxen: Its prevention by Metiamide and Cimetidine. South. Med. J. 70/5: 562-564 (1977).
- 168.- Marsh D.F., Davis A.J. : Comparative activity of various anti-histaminic substances towards the vasodepressor response to histamine. J. Pharmac. exp. Ther. 89:234-246 (1947).
- 169.- Miescher P.A., Muller-Eberhard H.J. : Tratado de inmunopatología . (1971).
- 170.- Minard D., Rosenthal S.R. : Thymoxyethyl-diethylamine antagonism to circulatory effects of histamine in anaesthetised and non-anaesthetised dogs. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 44:237-239 (1940).
- 171.- Moroni F., Lidda F. : Effects of histamine and noradrenaline contractile force by guinea-pig ventricular strips: antagonism by burimamide and metiamide. Agents y Actions. 4: 314-319 (1974).
- 172.- Morrison D.C., Henson P.M. : En: Immediate Hypersensitivity: modern concepts and developments. Ed. M.K. Bach. Marcel Dekker Inc. New York: p. 431 (1978).
- 173.- Norlander B. et al. : Blood concentrations of cimetidine during studies of gastric acid secretion. Scand.J. Gastroenterol. II. supp. 38, 110 (Sweden) (1976).

- 174.- Okpako D.T. : Histamine receptors in guinea-pig lung vessels. Arch. Pharmacol. 279-R-35 (1973).
- 175.- Orce1 L., Chomette G. : Anatomie pathologique vasculaire. Flammarion Med. Paris (1978).
- 176.- Osborne D.H., Lennon J., Henderson M. et al. : Effect of Cimetidine on the human lower oesophageal sphincter. Gut. (En. Edimbourg) 18/2:99-105 (1977).
- 177.-Owen D.A.: Histamine receptors in the cardiovascular system. Gen. Pharmacol. 8:141-156 (1977).
- 178.- Parrat J.R. : The effects of histamine on the myocardial circulation. Eur. J. Pharmac. 6:203-208 (1969).
- 179.- Parsons M.E., Owen D.A.A. : Receptors involved in the cardiovascular responses to histamine. In Proc. Int. Symp. on Histamine H₂-receptors Antagonists. London (Edited by Wood C.J. Simkins M.A.): 127-135, SK-F Labs. Welwyn Garden City UK (1973).
- 180.- Parsons M.E., Owen D.A.A., Durant G.J., Ganellin C.R. : Dimaprit (S (3-(N,N-dimethylamino) propyl) isothioureia) -a highly specific histamine H₂-receptor agonist-I pharmacology. Agents-Actions 7:31-37 (1977).
- 181.- Paton W.D.M. : Compound 48/40 A. Potent histamine liberator. Brit. J. Pharmacol. 6:499 (1951).
- 182.- Pearse A.G.E. : Histochemistry . 3 Rd Edit. Churchill. London (1972).

- 183.- Pease D.C. : Histological techniques for electron microscopy. 2nd. Edit. Academic Press London (1964).
- 184.- Pepys I., Hargreave F.E. : L'analyse des mécanismes immunologiques de l'asthme. Rev. Franc. Allergie. 10: 9-25 (1970).
- 185.- Pérez de Gracia B., De Mello W.C. : On the stimulation of histamine receptors in heart muscle. Acta Physiol. Latinoame. 24:356-364
- 186.- Pérez de Oteyza C., Rebollar J.L., Ballarín M., Chantres M.T., Alonso A., Martín J., García Calvo M.I., González J., Gilsanz V. : Tratamiento controlado de la pancreatitis aguda. Ensayo doble ciego con Cimetidina.
- 187.- Pomerance A., Davies M. : The pathology of the heart. Blackwell Sc. Pub. Oxford (1975).
- 188.- Porro G.B. y cols. : Cimetidine in treatment of pancreatic insufficiency. Lancet ii, 878 (1977).
- 189.- Pounder R.E. et al. : 24-hour control of intragastric acidity by cimetidine in duodenal ulcer patients. Lancet ii :1069-1072 (1975).
- 190.- Pounder R.E. et al. : New histamine H₂-receptor antagonist inhibits food-stimulated gastric acid secretion. Gut. 16: 397, May. (1975).

- 191.- Pounder R.E. et al. : The 24 hours control of intragastric pH by Cimetidine, a new H₂ receptor antagonist in normal subjects and patients with duodenal ulcer. Gut. 16 (10) 831 (1975).
- 192.- Pounder R.E., Hunt R.H., Stekelman M. : Healing of gastric ulcer during treatment with cimetidine. Lancet I. 337 (1976).
- 193.- Pounder R.E., Williams J.G., Russell R.C. : Inhibition of food stimulated gastric acid secretion by Cimetidine. Gut. 17/3: 161-168 (1976).
- 194.- Pounder M.E. et al. : Effect of Cimetidine on 24-hour intragastric acidity in normal subjects. Gut. 17:133-138 (1976).
- 195.- Powell J.R., Brody M.J. : Identification of two vascular histamine receptors in the dog. In Proc. Int. Symp. on Histamine H₂ receptor antagonists. London. Edited by Wood C.J. Simkins M.A. pp 137-146 SK-F Labs. Ltd. Welwyn Garden City U.K. (1973).
- 196.- Powell J.R., Brody M.J. : Participation of H₁ and H₂ histamine receptors in physiological vasodilator responses. Am. J. Physiol. 231/4: 1002-1009 (1976).
- 197.- Powell J.R., Brody M.J. : Identification and blockade of vascular H₂ receptors. Fed. Proc. 35/8:1935-1941 (1976).

- 198.- Ramón y Cajal S., De Castro F. : Elementos de técnica micrográfica del sistema nervioso. 2ªedic. actualizado por A. Bullón y J. Merchan. Salvat Edit. Barcelona (1972).
- 199.- Reding P., Devroede C., Barbier P. : Bradicardie after Cimetidine. Lancet II: 1227 (1977).
- 200.- Reed J.D., Smy J.R. : Mechanisms relating gastric acid secretion and mucosal blood flow during gastrin and histamine stimulation. J. Physiol. Lond. 219: 571-585 (1971).
- 201.- Reed J.D., Smy J.R., Venables C.W., Harris D.W. : The effects of Burimamide on gastric acid secretion and mucosal blood flow in the anesthetised cat. In Proc. Int. Symp. on Histamine H2 receptor antagonists. London (Edited por Woods C.J., Simkins M.A.) pp 234-239. SK-F Labs. Ltd. Welwyn Garden City , U.K. (1973).
- 202.- Reed J.D., Sanders D.J. : Does histamine have two vasodilator actions on the gastric mucosa ?. Agents Actions 5:1-13 (1975).
- 203.- Reinhardt D., Warner J., Schumann H.J. : Differentiation H1 and H2 receptors mediating positive chronotropic and inotropic responses to histamine on atrial preparations of the guinea-pig. Agents Actions 4:217-221 (1974).

- 204.- Reinhardt D., Wiemann H.M., Schumann H.J. : Effects of the H1 antagonist Prometazine and the H2 antagonist Burimamide on the chronotropic, inotropic and coronary vascular responses to Histamine in isolated perfused guinea-pig hearts. Agents Actions (Basel) 6/6: 683-689 (1976).
- 205.- Richardson P.D.I. : Drug-induced changes in capillary filtration coefficient and blood flow in the innervated small intestine of the anaesthetised cat. Br. J. Pharmac. 52 :481-498 (1974).
- 206.- Richardson G.T. et al. : The effect of Cimetidine, a new Histamine H2-receptors antagonist on meal-stimulated acid secretion, serum gastrin and gastric emptying in patients with duodenal ulcer. Gastroenterology 71: 361-365 (1976).
- 207.- Robbins S.L. : Patología estructural y funcional. Interamericana. México (1975).
- 208.- Samson W.E., Scher A.M. : Mechanisms of S-T segment alteration during myocardial injury. Circ. Res. 8: 780-787 (1960).
- 209.- Sánchez de la Cuesta F. : Los receptores celulares, órganos claves de las respuestas farmacológicas. Jano 466 (1981).

- 210.- Schurig J.E., Wood W.B. : Histamine-induced increase in ascending aortic blood flow in the cat: antagonism by three phenothiazine derivates. *Pharmacologist*. 16:243 (1974).
- 211.- Schwartz J.C. : Histaminergic mechanisms in brain. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 17: 325-340 (1974).
- 212.- Senger M., Greef K. : Influence of some anti-histamines upon histamine effects and anaphylaxis in isolated guinea-pig auricles. *Arch. Pharmacol.* 293, R 41 (1976).
- 213.- Shaw J.W. : Pulmonary vasodilator and vasoconstrictor action of histamine. *J. Physiol. Lond.* 215:34-35 (1971).
- 214.- Sherrod T.R., Loew E.R., Schloemer H.G. : Pharmacological properties of anti-histamine drugs, benedryl, pyribenzamine and neoantegan. *J. Pharmac. exp. Ther.* 89: 247-255 (1947).
- 215.- Sodi Pallares D., Bisteni A., Medrano G.A. : Electrocardiografía y Vectocardiografía deductiva. I, 433 La Prensa Médica Mexicana (1964).
- 216.- Sodi Pallares D., Medrano G.A., Bisteni A., Ponce de Leon J. : Electrocardiografía clínica. Análisis deductivo. Instituto Nacional de Cardiología de México. 149 (1968).

- 217.- Spence R.W., Creak D.R., Celetin L.R. : Influence of meal on the absorption of cimetidine. A new Histamine H₂-receptor antagonist. Digestion (Basel) 14/6: 127-132 (1976).
- 218.- Stage J.G., Rune S.J., Stadil F., Worning H. : Treatment of Zollinger-Ellison patients with cimetidine. Ci, 306. Editorial Burland WL. Amsterdam (1977).
- 219.- Stage J.G., Stadil F. : The clinical diagnosis of the Zollinger-Ellison syndrome. Scand. J. Gastroent. (suppl. 53) 14-79 (1978).
- 220.- Stanworth D.R. : Le mécanisme de la réaction réaginique. Rev. Franc. Allergie. 9:233-242 (1969).
- 221.- Staub A.M. : Recherches sur quelques bases synthétiques antagonistes de l'histamine. Annis. Inst. Pasteur. Paris. 63: 400-436 (1939).
- 222.- Steinber M.I., Holland D.R. : Separate receptors mediating the positive inotropic and chronotropic effect of histamine in guinea-pig atria. Fedn. Proc. Fedn. A. Soes. Esp. Biol. 34:717 (1975).
- 223.- Stimmesse B. et al. : Bradycardie au cours d'un traitement par Cimetidine. Presse Med. 7:4233 (1978).
- 224.- Susskand K., Siess M., Sewing K. : Effect of histamine H₂ receptors and B-receptor Blockade on histamine orciprenaline and prostaglandine stimulated frequency of the isolated guinea-pig atrium. Agents Actions, 5:444-447 (1975).

- 225.- Thjodleifson B., Wormsley K.G. : Effects of Metiamide on the human stomach. Clin. Sci. Mol. Med. 49/5 : 445-458 (1975).
- 226.- Torrent Guasp F. : El músculo cardiaco. Fundación Juan March. Madrid (1972).
- 227.- Trendelenburg U. : The action of histamine and 5-hydroxytryptamine on isolated mammalian atria. J. Pharmac. Exp. Ther. 130: 450-460 (1960).
- 228.- Trump B., Jones R. : Diagnostic electron microscopy. John Wiley-Sons. New York (1978).
- 229.- Tucker A., Reeves J.T., Grover R.F. : Cardiovascular actions of Histamine H1 and H2 receptor stimulation in the dog. Fedn. Proc. Fedn. Am. Socs. Exp. Biol. 34: 438 (1975).
- 230.- Tucker A., Weir E.K., Reeves J.T., Grover R.F. : Failure of histamine antagonists to prevent hypoxia pulmonary vasoconstriction in dogs. J. Appl. Physiol. 40/4: 496-500 (1976).
- 231.- Tucker A., Weir E.K., Reeves J.T., Grover R.F. : Histamine H1 and H2 receptor in pulmonary and systemic vasculature of the dog. Am.J.Physiol. 229: 1008-1013 (1975).
- 232.- Turker R.K. : Presence of histamine H2-receptors in the guinea-pig pulmonary vascular bed. Pharmacology 9: 306-311 (1973).

- 233.- Turker R.K., Ercan Z.S. : The mechanism of the vasodilator effects of histamine and 4-methyl-histamine in the hindquarters of the cat. *Arzneim. Forsch.* 26: 2036-2037 (1976).
- 234.- Uvnas B. : The part played by piloric region in the cephalic phase of gastric secretion. *Acta Physiol. Scand.* 4 suppl. 13 (1942).
- 235.- Van der Brink F.G., Lien E.J. : PD₂, pA₂ and pD'₂ values of a series of compounds in a histaminic and a cholinergic system. *Europ. J. Pharmacol.* 44: 251 (1977).
- 236.- Vázquez Rodriguez J.J. : Gastrinoma. Síndrome de Zollinger-Ellison. *Jano* 480 (1981).
- 237.- Verma S.C., Mc Neil J.H. : Blockade by Burimamide of the effects of histamine and histamine analogues on cardiac adenylyl cyclase. *J. Pharm. Pharmacol.* 26: 372-373 (1974).
- 238.- Wells J.A., Morris H.C., Bull H.B., Dragstedt C.A. : Observations of the nature of the antagonism of histamine by B-dimethylaminoethylbenzhydril ether (Benadryl). *J. Pharmac. Exp. Ther.* 85:122-128 (1945).
- 239.- Wells J.A., Morris H. C., Dragstedt C.A. : Modifications of anaphylaxis by Benadryl. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 61: 104 (1946).
- 240.- Wileken D.E., Heise G., Giles R.W. : Histamine receptors in the coronary circulations of the dog. *Clin.Sci.Mol. Med.* 50: 3 (1976).

- 241.- Woods J.R., Brinkman C.R., Tyner J., Martine K.H., Assali N.S. : Action of histamine and its receptor blockers on uterine circulation in sheep. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 151: 811-816 (1976).
- 242.- Woods J.R., Brinkman C.R., Dandavino A., Murayama K., Assali N.S. : Action of Histamine and H1 and H2 blockers on the cardiopulmonary circulation. Am. Jour. Physiol. 232: 73-78 (1977).
- 243.- Woolf N. : Cell, tissue and disease. The basis of pathology. Bailliére Tindall. London (1977).
- 244.- Wulff H.R., Rune S.J. : A comparison of studies on the treatment of gastric ulceration with Cimetidine. En Cimetidine: The Westminster Hospital Symposium. Ed. Wastell C., Lance P. Churchill. Livingstone. Edimburg ,pp 281-287 (1978).

G I. 4

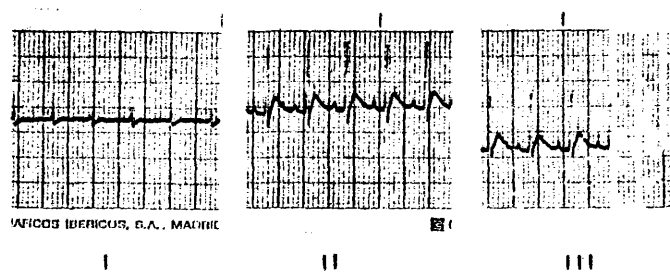


Fig. 1.- E.C.G. de rata testigo (D. I, II, III). Frecuencia 380/min. Eje eléctrico de P: $+ 75^\circ$. Eje eléctrico de T: $+ 75^\circ$.

G II.12

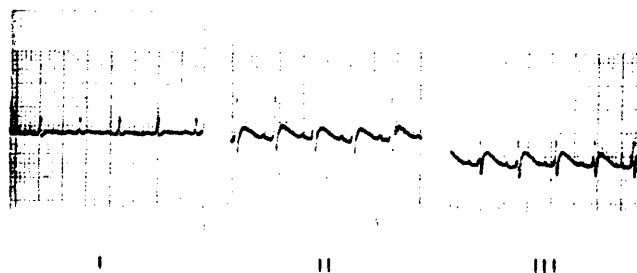


Fig. 2.- E.C.G. de rata con intoxicación crónica (D. I, II, III). Frecuencia: 360/min. Eje eléctrico de P: $+ 60^\circ$. Espacio PQ: 0'05 sg. Eje eléctrico de QRS: $+ 60^\circ$. Eje eléctrico de T: $+ 75^\circ$.

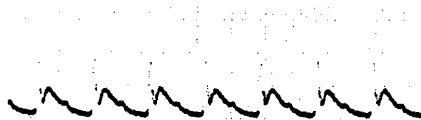
G V 3



II

Fig. 3.- E.C.G. de rata con intoxicación aguda perteneciente al lote 5° (D. II). Frecuencia 300/min. Espacio PQ: 0'06 sg.

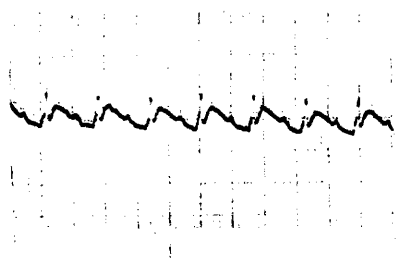
G VI 6



II

Fig. 4.- E.C.G. de rata con intoxicación aguda perteneciente al lote 6° (D.II). Espacio PQ: 0'08 sg. Espacio ST y onda T elevados.

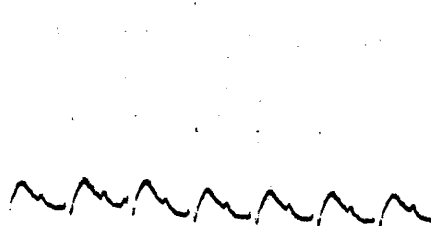
G VI 7



II

Fig. 5.- E.C.G. de rata con intoxicación aguda perteneciente al lote 6° (D. II). Espacio PQ: 0'07 sg. Espacio ST y onda T elevados. Pequeñas muescas en la rama ascendente de R.

G VI 1



II

Fig. 6.- E.C.G. de rata con intoxicación aguda perteneciente al lote 6°. Frecuencia cardíaca 300/min. Espacio PQ: 0'08 sg. Ligero ensanchamiento de la onda P.

G VII 8

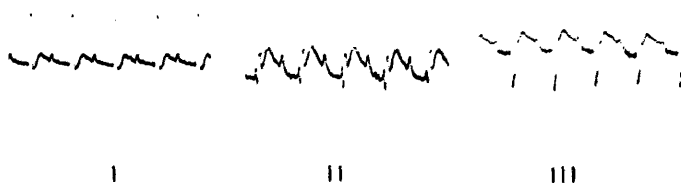
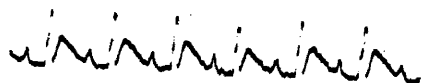


Fig. 7.- E.C.G. de rata con intoxicación aguda perteneciente al lote 7° (D.I, II,III). Onda P acuminada y aumentada de voltaje. Eje eléctrico de QRS desviado a -45° . Espacio ST y onda T elevados en D. II y III.

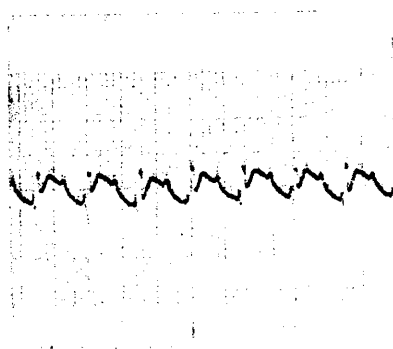
G VII 5



II

Fig. 8.- E.C.G. de rata con intoxicación aguda perteneciente al lote 7° (D. II). Onda P de forma acuminada y de amplitud y anchura aumentadas. Espacio PQ alargado. Me-lladuras en el complejo QRS.

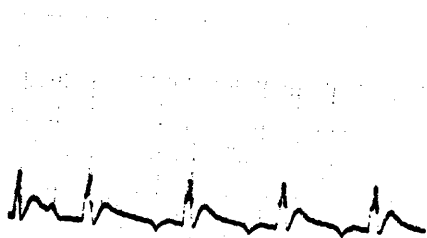
G VII 8



II

Fig. 9.- E.C.G. de rata con intoxicación aguda perteneciente al lote 7° (D.II). Espacio PQ alargado. Espacio ST y onda T elevados. Complejo QRS disminuido de voltaje y ensanchado.

G VII 9



II

Fig. 10.- E.C.G. de rata con intoxicación aguda perteneciente al lote 7° (D.II). Espacio PQ : 0'10 sg. Gran ensanchamiento del complejo QRS : 0'06 sg. con empastamientos y melladuras. Bradicardia extrema : 240/min. Hay un cambio en el marcapaso y el animal entra en apnea.

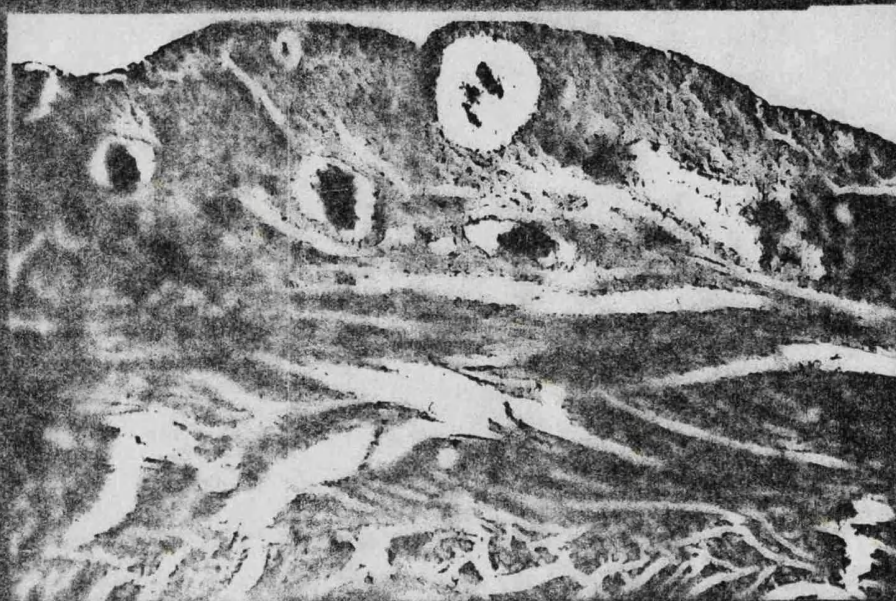


Fig. 11.- Prominente vasodilatación coronaria en un animal del grupo 6. (H.E. x 30).

NOTA.- Los aumentos expresados en las figuras son aproximativos y se refieren al negativo fotográfico.

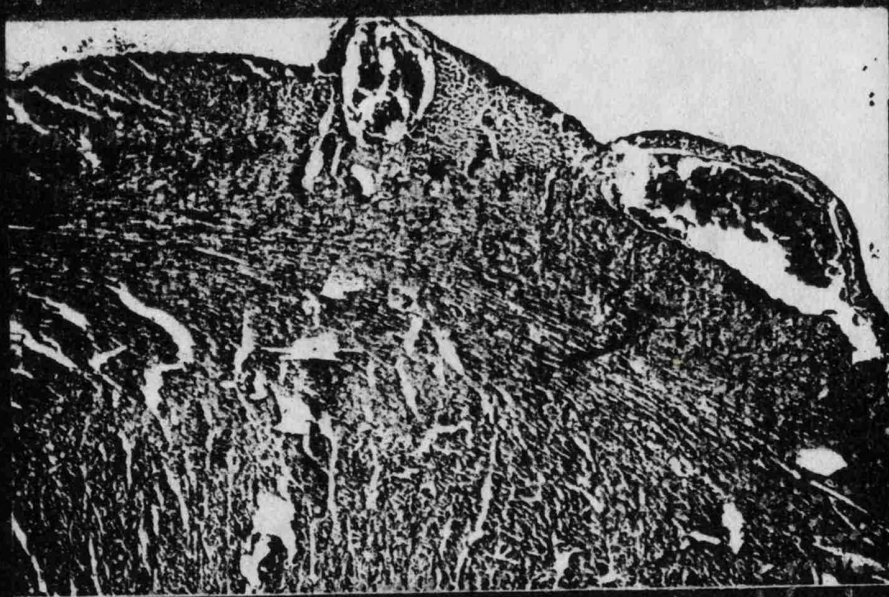


Fig. 12.- Vasodilatación coronaria subepicardica del grupo 7.
(H.E. x 45).



Fig. 13.- Intensa dilatación de los vasos subepicárdicos,
animal del grupo 7. (H.E. x 60).

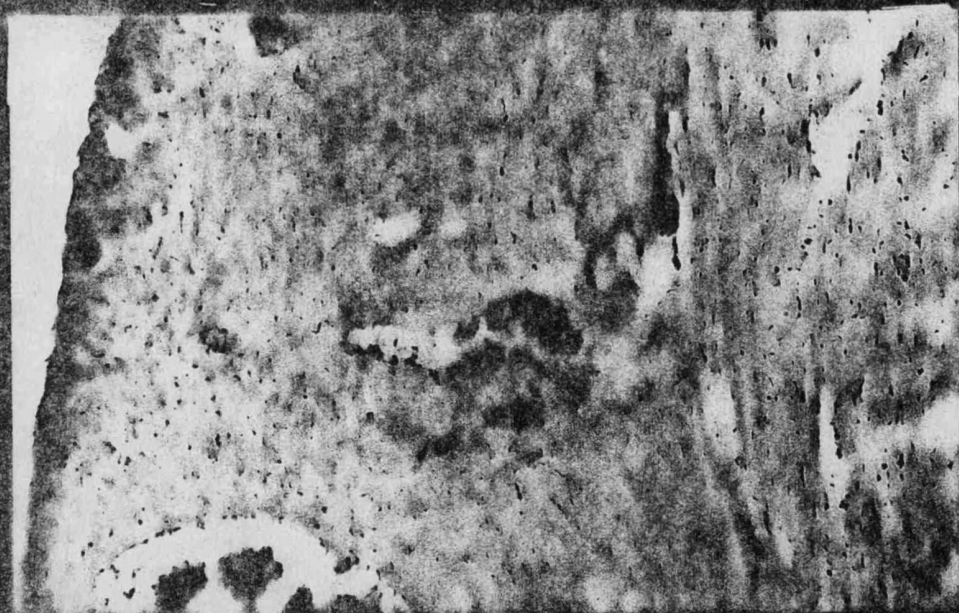


Fig. 14.- Dilatación de vasos coronarios intramiocárdicos en un animal del grupo 7. (H.E. x 75).



Fig. 15.- Dilatación de pequeños capilares son mínimos fenómenos de eritrodiapedesis (H.E. x 80).



Fig. 16.- Vasodilatación de troncos principales con fenómenos de hemorragia intersticial (H.E. x 60).



Fig. 17.- Gran aumento de miocardio en el que se observa la disposición arquitectural bien conservada con ausencia de necrosis destacando únicamente una moderada vasodilatación capilar. Obsérvese la conservación del material estriado (H.E. x 560).

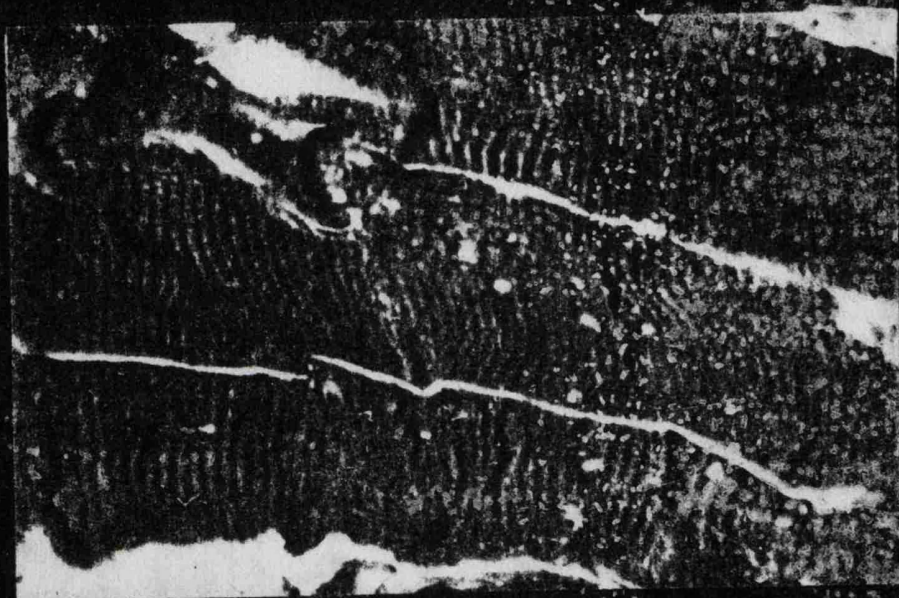


Fig. 18.- Células musculares cardiacas en las que se observan múltiples formaciones vacuolares. (Corte de 2 micras teñido con Azul de Toluidina, x 1.250).



Fig. 19.- Sección transversa de células musculares cardíacas con presencia de formaciones vacuolares que confieren a algunas células aspecto "apolillado". (Corte de 2 micras, Azul de Toluidina, x 1.250).

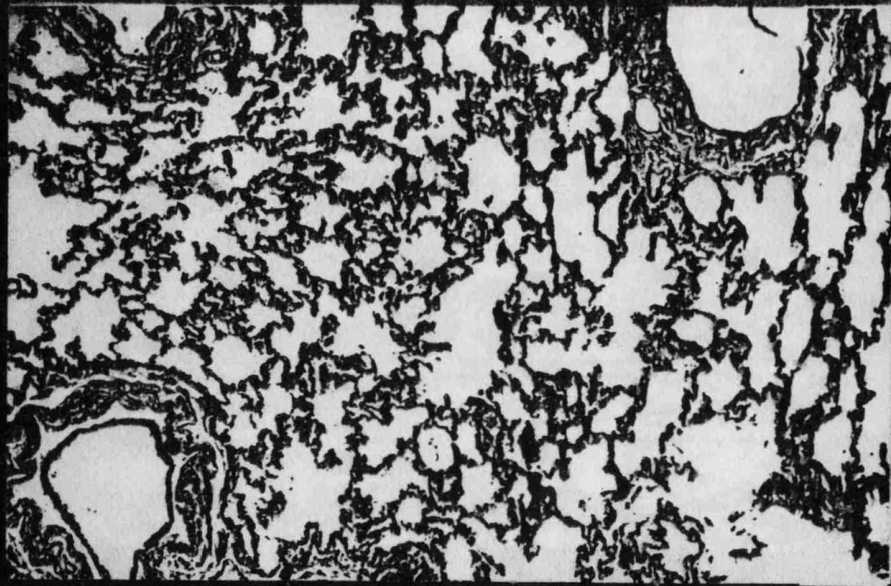


Fig. 20.- Parenquima pulmonar normal. Obsérvese como los espacios aéreos bronquiales y alveolares están libres (H.E. x 45).

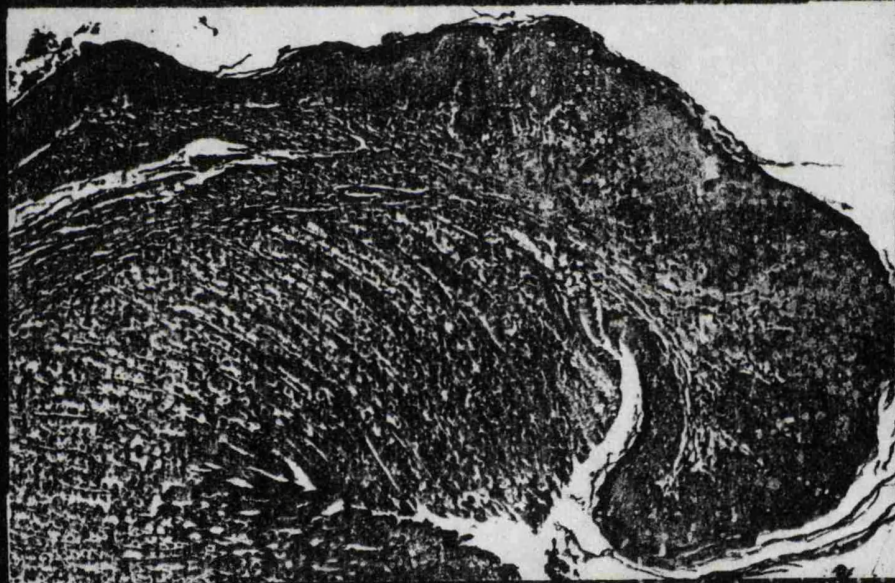


Fig. 21.- Area de transición de epitelio epidermoide esofágico con mucosa gástrica (H.E. x 30).



Fig. 22.- Mucosa gástrica fúndica histológicamente normal correspondiente a animal sometido a intoxicación crónica durante 6 meses (H.E. x 75).



Fig. 23.- Mucosa intestinal delgada con conservación de villosidades y desarrollo habitual de las glándulas. Grupo 4 (intoxicación crónica). (H.E. x 80).



Fig. 24.- Intestino grueso de animal sometido a intoxicación crónica que puede considerarse en los límites histológicos de la normalidad (H.E. x 80).



Fig. 25.- Corteza renal en la que se observa pérdida proteica a nivel glomerular (H.E. x 80).

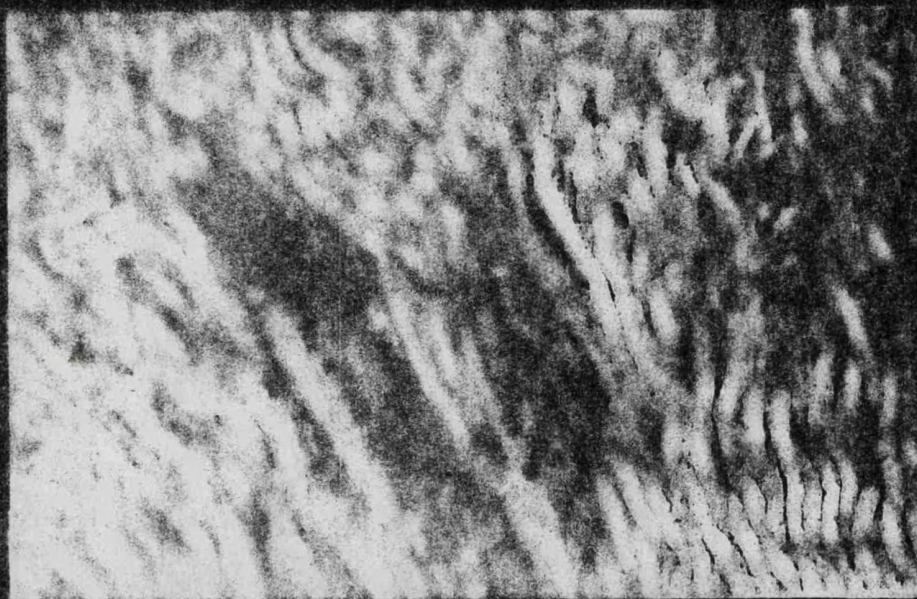


Fig. 26.- Límite corticomedular de un animal sometido a intoxicación aguda con dosis máxima en el que puede observarse vasodilatación capilar y focos hemorrágicos intersticiales (H.E. x 80).

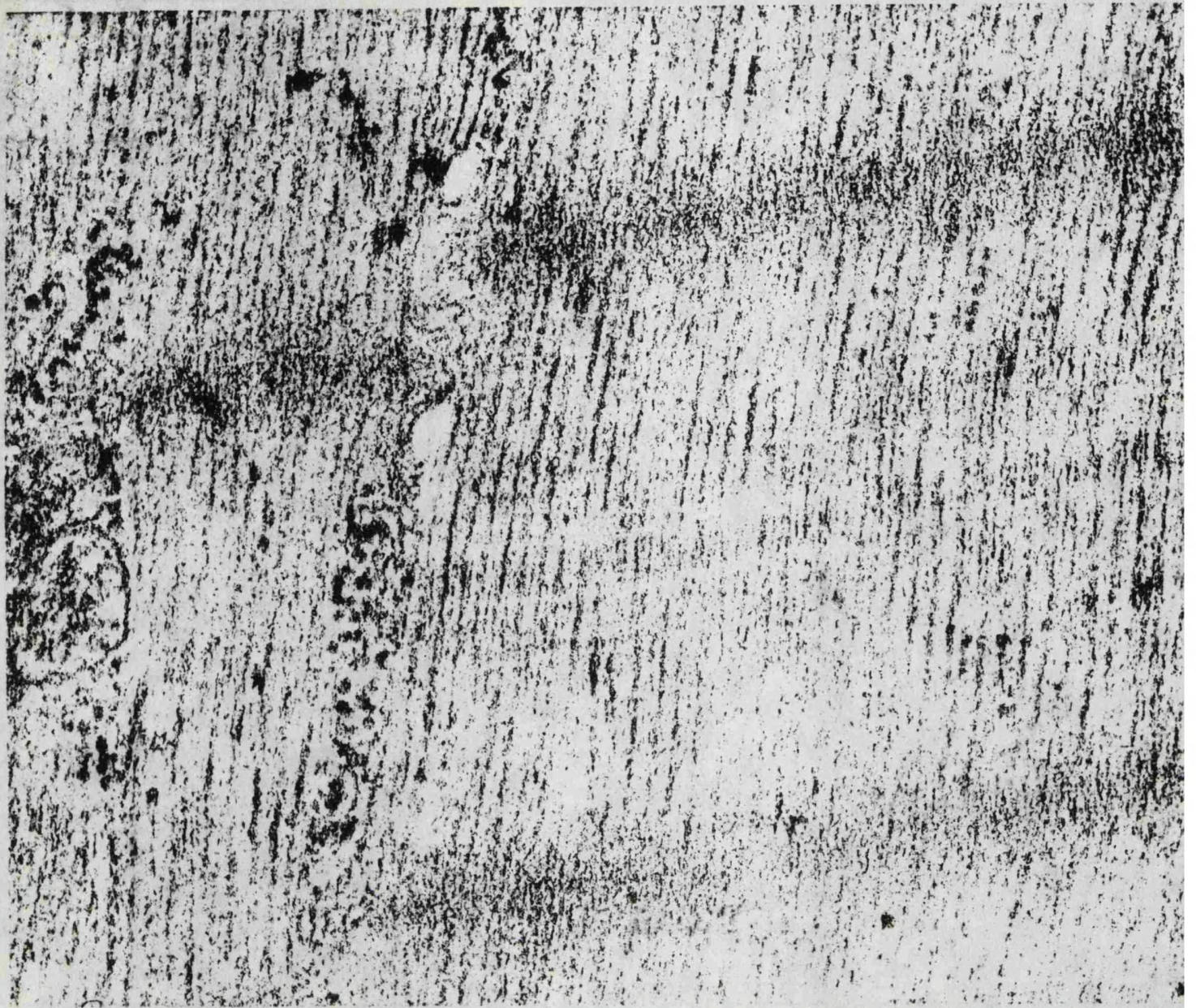


Fig. 27.- Célula muscular cardíaca en la que se observa el citoplasma con material estriado conservándose una adecuada ordenación de los miofilamentos y disposición en discos claros y oscuros alternantes (x 27.000).

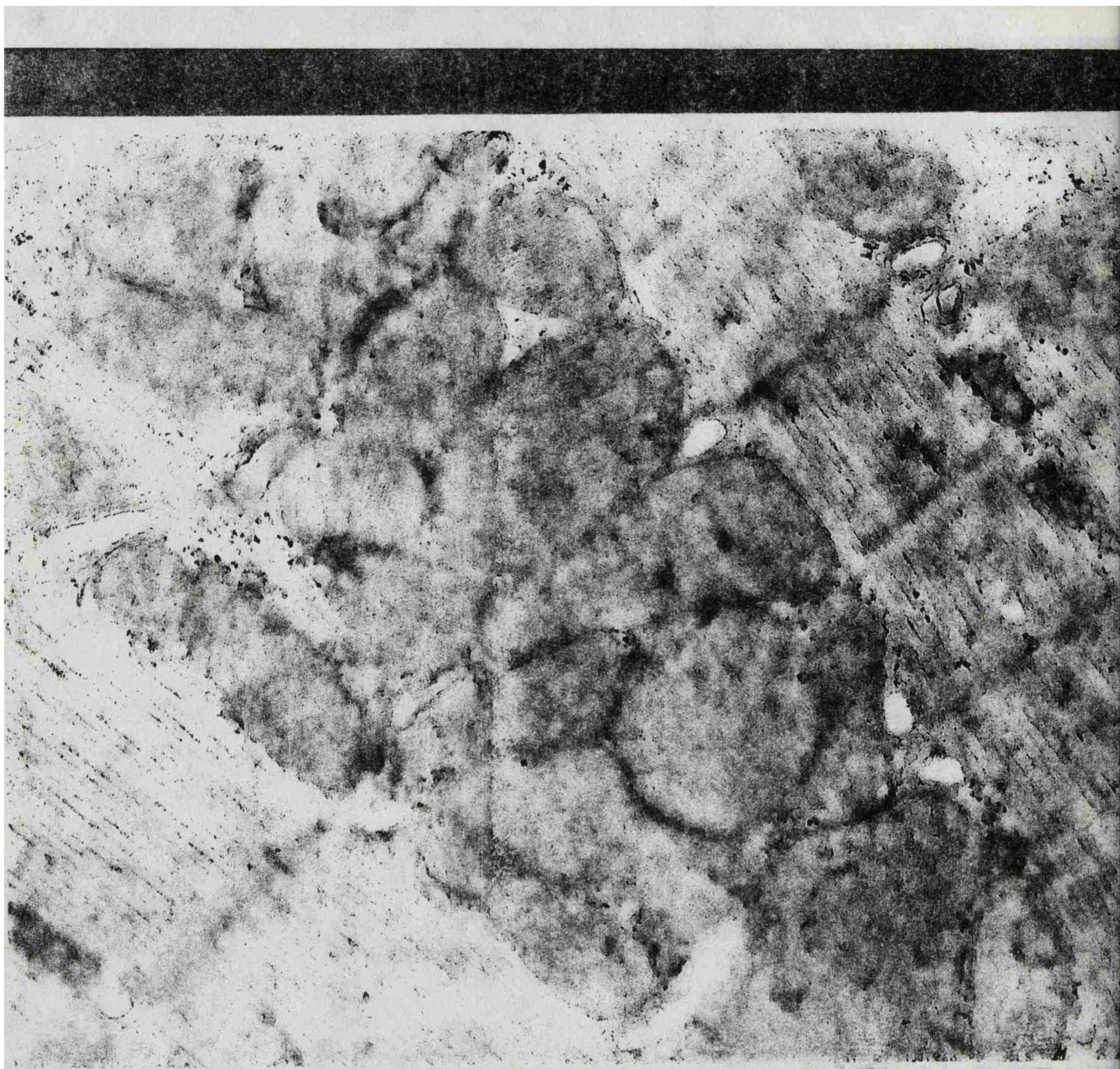


Fig. 28.- Rbdomiocito cardiaco en el que se observa material estriado bien conservado asi como alguna acumulaci3n de mitocondrias de aspecto habitual (x 15.000).

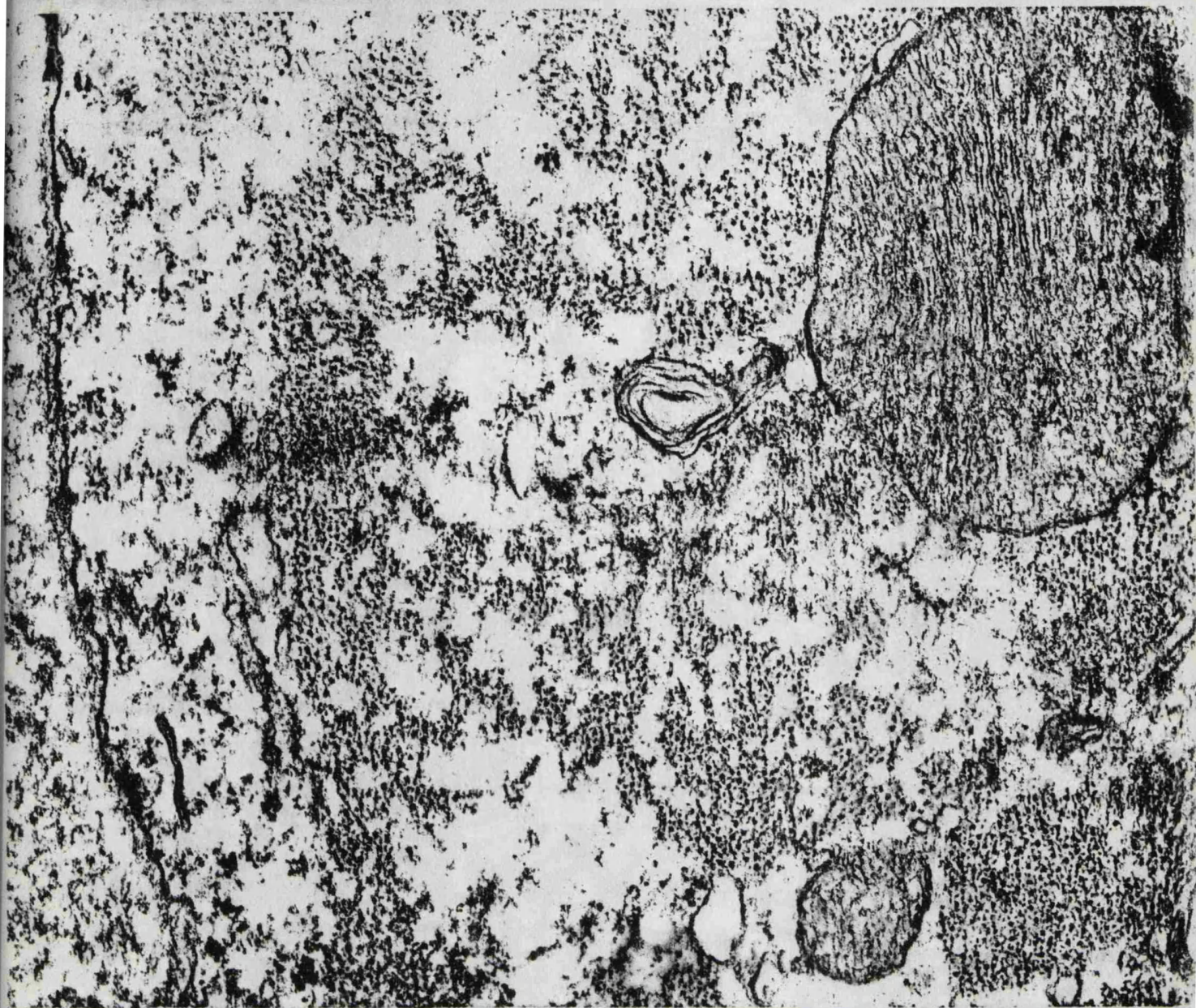


Fig. 29.- Sección transversa de célula muscular cardíaca observándose en el ángulo superior derecho una mitocondria y en la proximidad de ella un pequeño cuerpo lamelar. Los miofilamentos aparecen seccionados en planos transversos y es evidenciable un discreto edema más intenso a nivel subsarcolemal (x 18.000).



Fig. 30.- Estructura vacuolar citoplásmática en la que se evidencian múltiples formaciones lamelares simulando "figuras de mielina" (x 27.000).

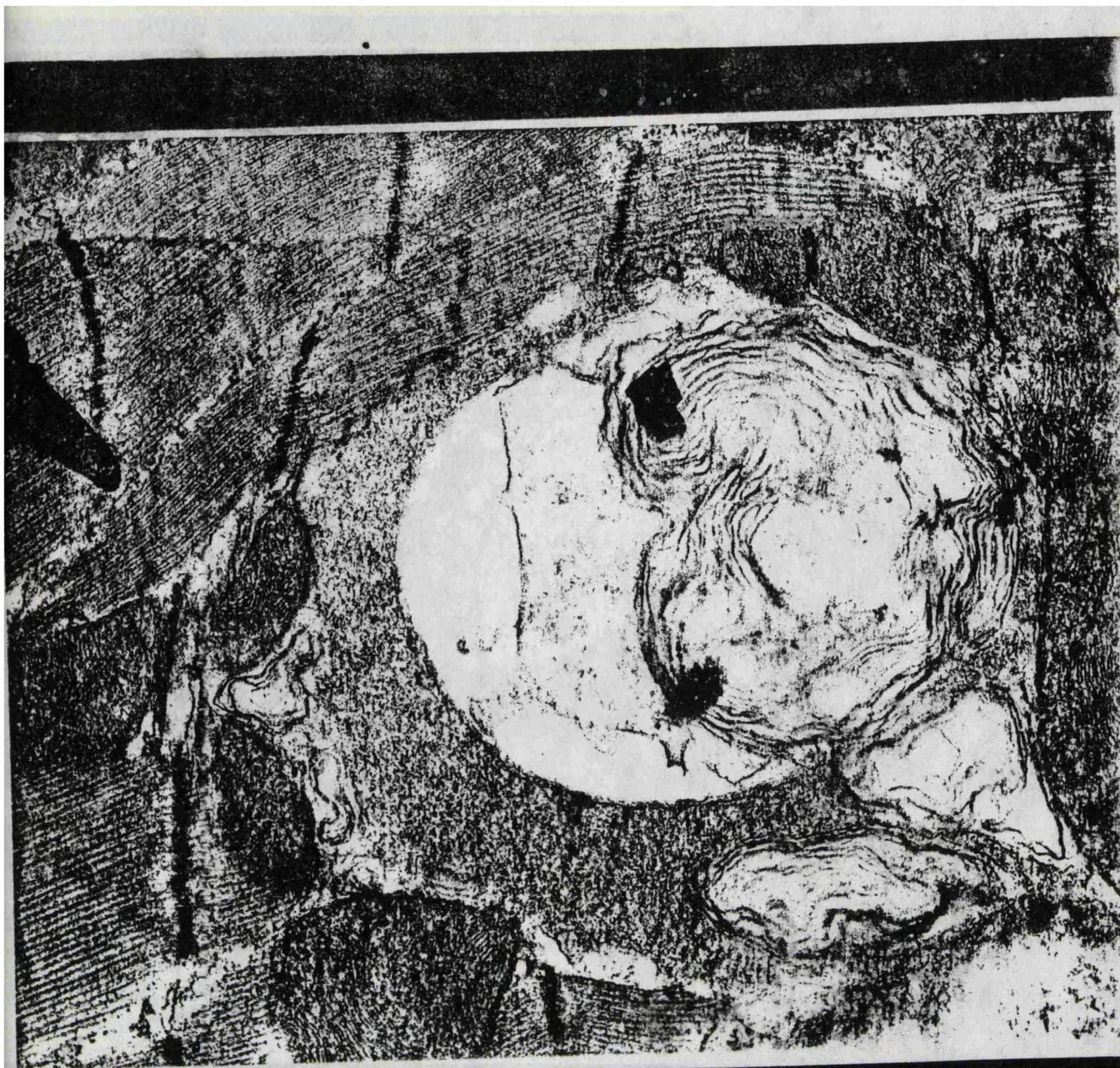


Fig. 31.- Citoplasma de rabdomiocito miocárdico con gran formación vacuolar ocupada por cuerpos lamelares dispuestos concéntricamente (x 12.000).

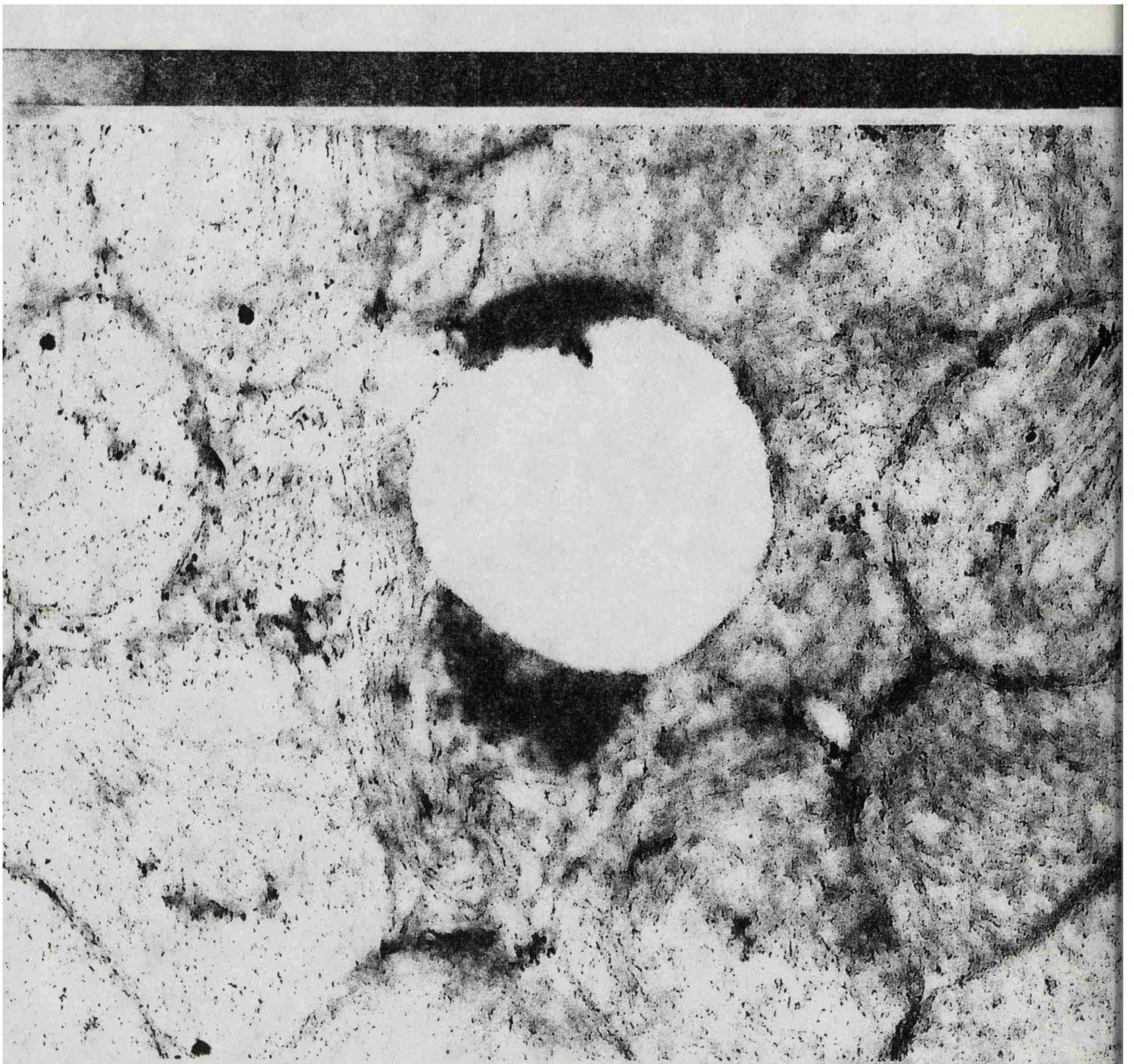


Fig. 32.- Célula muscular cardíaca con presencia de un liposoma en el cual aparece el material lipídico con una densidad homogénea a los electrones. En proximidad mitocondrias y cisternas de retículo endoplasmico (x 12.000).

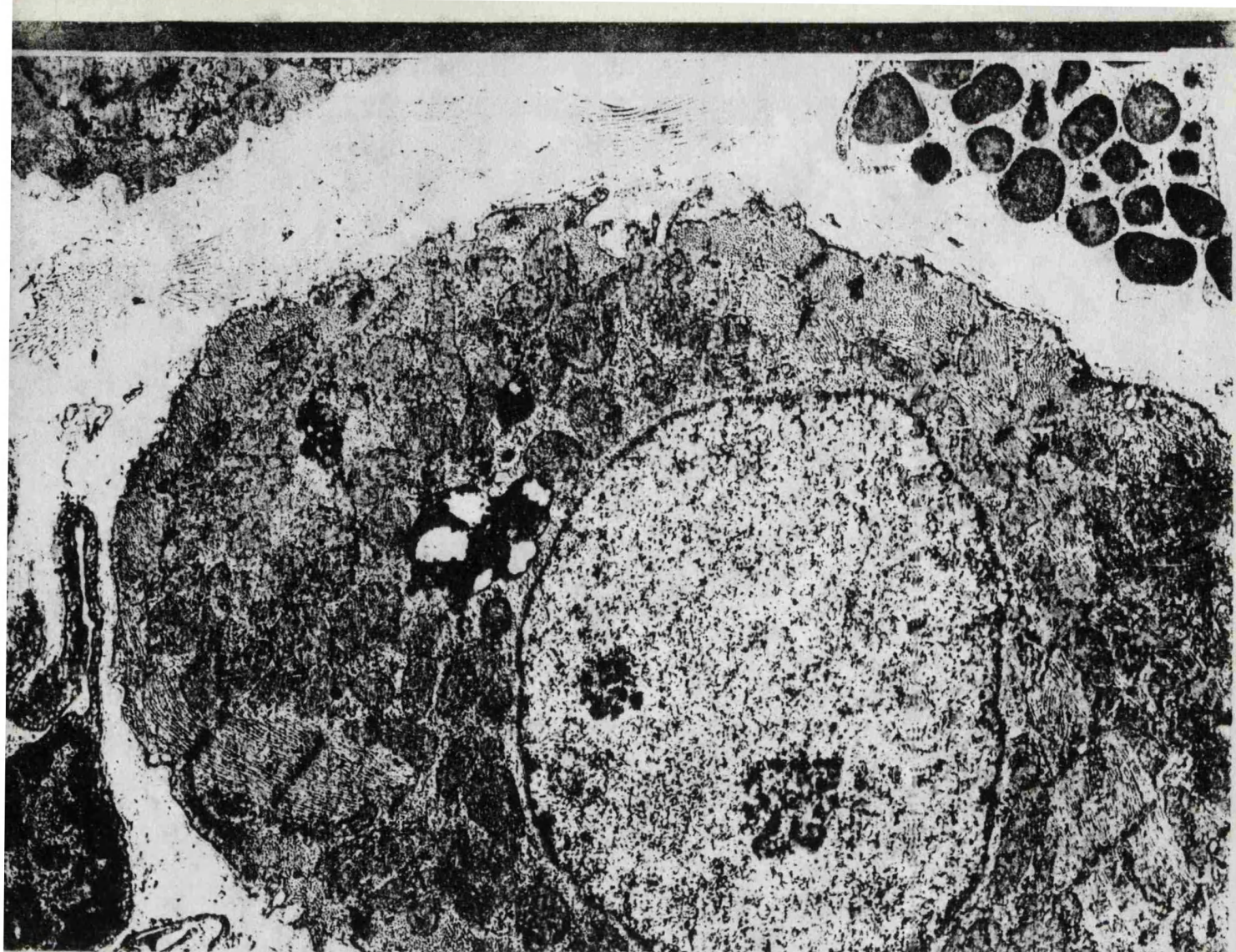


Fig. 33.- Célula muscular cardíaca con típico núcleo en disposición central de cromatina laxa, con nucleolo prominente. Su citoplasma aparece ocupado por abundantes mitocondrias así como material estriado. Existe una pequeña formación vacuolar en situación paranuclear en la que hay acúmulo de pigmento de tipo de lipofuchsina. En el ángulo superior derecho célula basófila a nivel intersticial. Angulo inferior izquierdo, en el que es visible un capilar con el revestimiento endotelial apoyado sobre membrana basal y el prominente núcleo de una de las células de revestimiento endotelial (x 3.600).

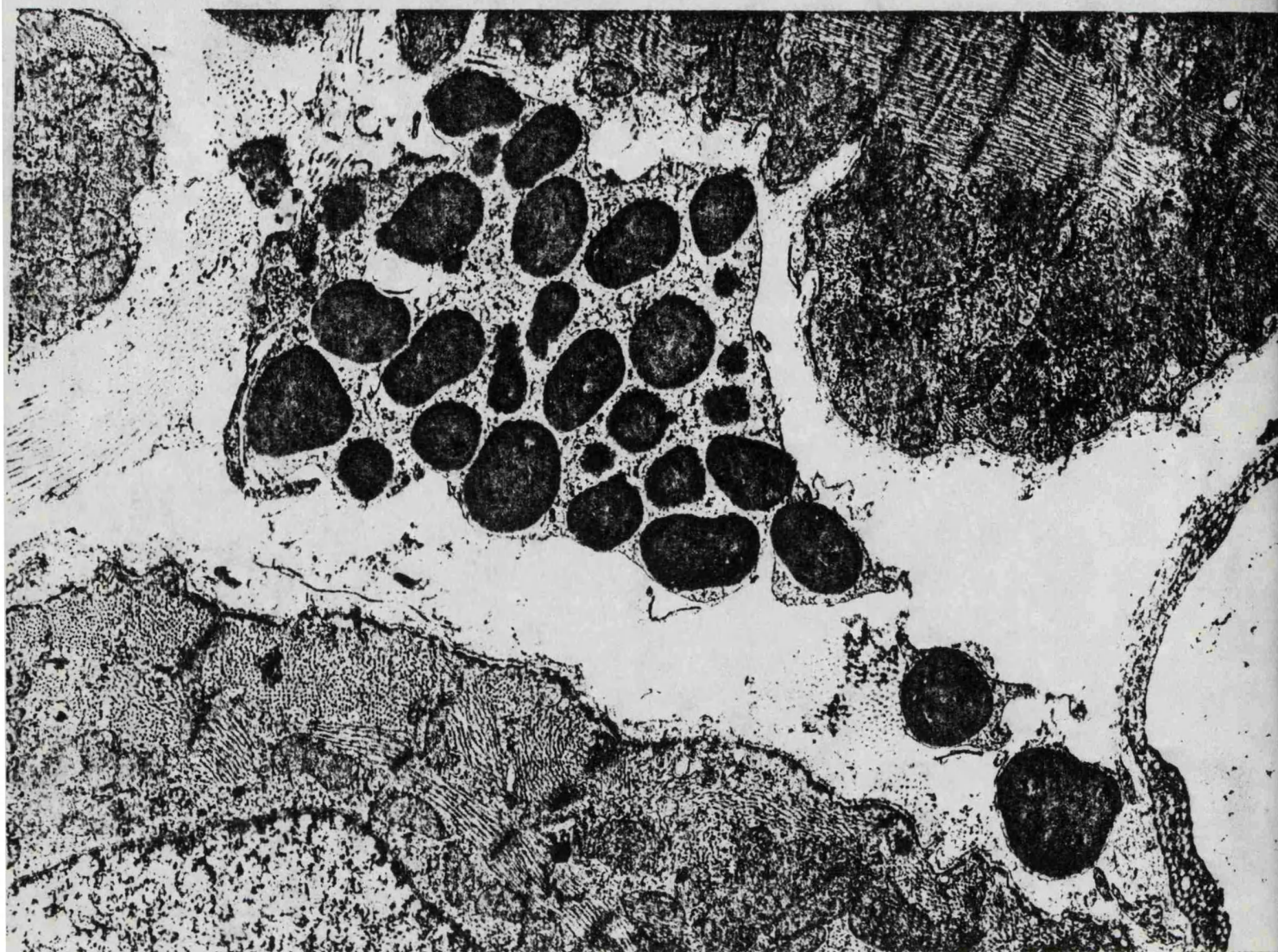


Fig. 34.- Area del intersticio miocárdico en el que se observa una prominente vasodilatación capilar, apareciendo el endotelio de revestimiento intraluminal con abundantes microvacuolizaciones. Entre los haces colágenos destaca la presencia de un basófilo, siendo observable algunos gránulos que quedan aislados a nivel del intersticio y otro se está separando por aparente estrangulación de la membrana celular. Dos rabiomiocitos con su típico material estriado con ordenación seriada intracitoplasmática (x 4.800).

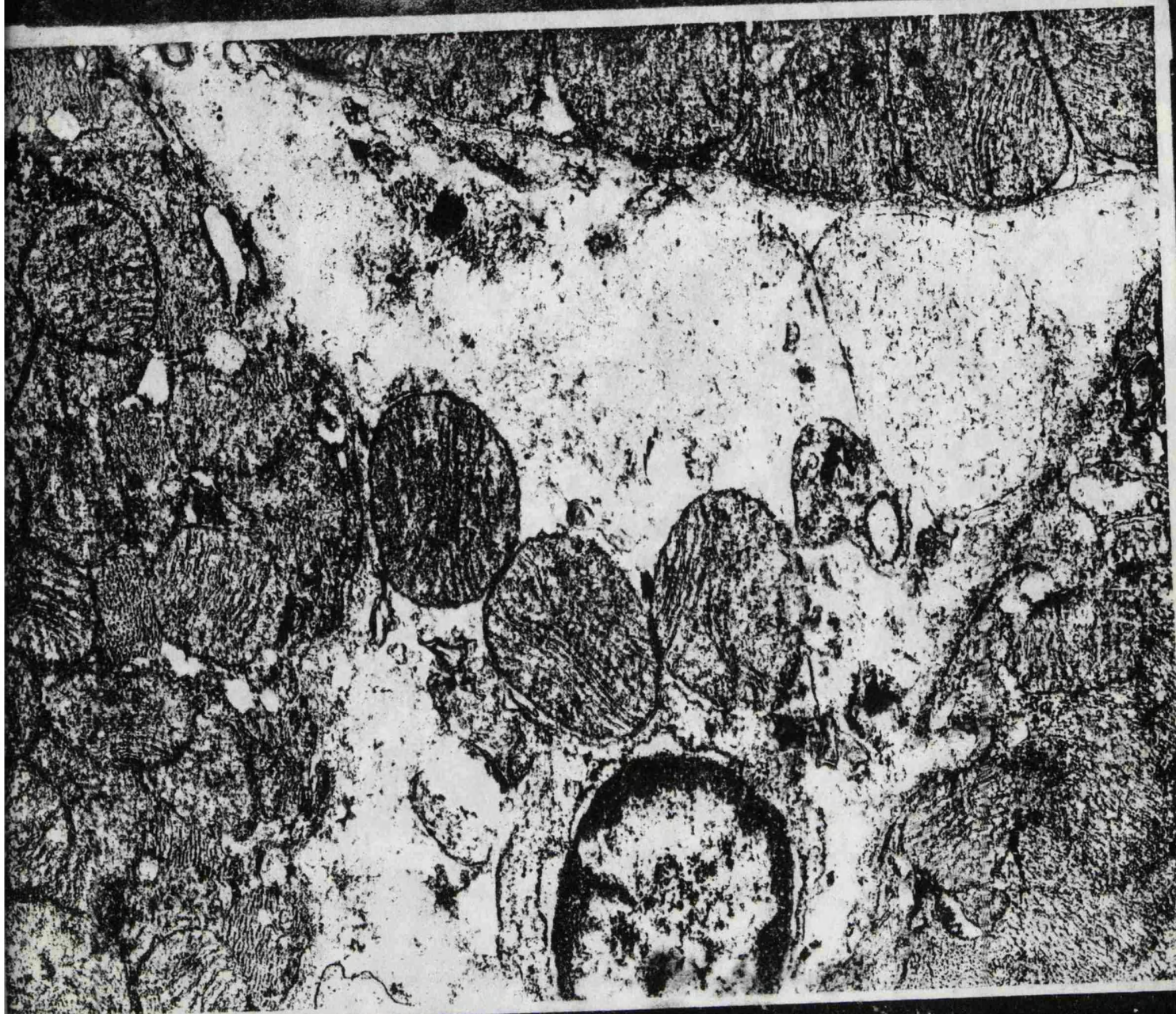


Fig. 35.- Célula cardíaca necrotizada, en la que aún son visibles tres mitocondrias así como la imagen nuclear, el resto del citoplasma está constituido por material amorfo o granuloso en vías de homogeneización (x 9.000).



Fig. 36.- Resto de célula miocárdica necrotizada en proximidad de capilar, se observa aún la imagen de una mitocondria en la que son visibles las crestas con su típica disposición en forma de anaqueles en tanto que la membrana externa ha perdido su estructura, en el entorno restos citoplasmicos granulares autolisados. El endotelio de revestimiento capilar presenta abundantes formaciones vesiculares (x 36.000).



Fig. 37.- Rabdomiocito del sistema de conducción en el que se observa la disposición habitual de los miofilamentos así como algunas mitocondrias, encontrándose varios pequeños cuerpos lamelares.

